(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
B01J 2/04

(11) 공개번호 10-2004-0018466
(43) 공개일자 2004년03월03일

(21) 출원번호 10-2004-7000666
(22) 출원일자 2004년01월16일
번역문 제출일자 2004년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2002/003296
(87) 국제공개번호 WO 2003/008082
(86) 국제출원출원일자 2002년07월17일
(87) 국제공개일자 2003년01월30일

(30) 우선권주장 0117696.5 2001년07월20일 영국(GB)
0208742.7 2002년04월17일 영국(GB)

(71) 출원인 넥타 쎄라퓨틱스 유케이 리미티드
영국 브래드포드 비디7 1에이치알 캠퍼스 로드 유닛 69 리스터힐스 사이언스 파크

(72) 발명자 코르디코브스키안드레아스
영국비디234에이치제이엔알스킵톤헬리필드미드랜드테라스11

팔라코다티스리니바스
미국캘리포니아주94404포스터시티아파트먼트4802번바운티드라이브748

길버트대런존
영국비디108더블유엑스브래드포드태클리베일드라이브2

(74) 대리인 김두규

심사청구 : 없음

(54) 입자 제조 방법 및 장치

요약

본 발명은 별도의 제1 및 제2 유체 유입 수단을 통해 각각 (a) 유체 비히클 내의 물질의 '표적 용액/현탁액' 및 (b) 압축 유체 역용매를 입자 형성 용기로 도입하는 단계와 역용매 유체로 비히클을 추출하여 물질의 입자를 형성하는 단계를 포함하는 미립자 형태로 표적 물질을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 역용매 유체는 입자 형성 용기에 들어갈 때 음속, 근음속 또는 초음속을 가지며, 역용매 및 표적 용액/현탁액은 상이한 위치에서 용기로 들어가서 제2 유체 유입 수단의 (역용매 흐름의 방향으로) 하류에서 만난다. 또한, 이러한 방법에 사용하기 위한 장치가 제공된다.

명세서

기술분야

본 발명은 표적 물질 입자의 형성 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

용액 또는 현탁액으로부터 해당 물질('표적 물질') 입자를 침전시키기 위해 역용매로서 압축 유체, 통상적으로 초임계 또는 근임계(near-critical) 유체를 사용하는 것은 알려져 있다. 기본 기술은 'GAS'(Gas Anti-Solvent: 가스 역용매) 침전으로 알려져 있다[Gallagher et al, 'Supercritical Fluid Science and Technology', ACS Symp. Ser., 406, p334 (1989)]. 이의 형태는 예를 들어 EP-0 322 687 및 WO 90/03782호에 개시되어 있다.

SEDS ™ (초임계 유체에 의한 용액 증강 분산)으로 알려진 한 특정 형태에서, 표적 물질은 적절한 유체 비히클 중에 용해 또는 현탁되며, 생성된 '표적 용액/현탁액'을 비히클이 용해가능한 역용매 유체(일반적으로 초임계 유체)와 함께 입자 형성 용기에 동시 도입한다. 동시 도입은 특정 방식으로 실시되어,

- 표적 용액/현탁액과 역용매는 만나서 거의 동일한 지점에서 용기에 들어가며;

- 그 지점에서 역용매가 비히클을 추출하는 것과 동시에 역용매의 기계 에너지는 표적 용액/현탁액을 분산시키는(즉, 개별 유체 성분으로 분해하는) 작용을 하 여 입자 형성을 유발한다.

따라서, SEDS ™ 에서 압축 유체는 역용매로서 작용할 뿐 아니라 기계적 분산제로서도 작용한다. 유체 접촉, 분산 및 입자 형성이 동시에 일어나므로 미립자 생성물의 물리화학 성질을 고도로 제어할 수 있게 된다.

SEDS ™ 형태는 WO-95/01221, WO-96/00610, WO-98/36825, WO-99/44733, WO-99/59710, WO-01/03821, WO-01/15664 및 WO-02/38127에 개시되어 있다. 다른 SEDS ™ 공정은 WO-99/52507, WO-99/52550, WO-00/30612, WO-00/30613 및 WO-00/67892에 개시되어 있다.

GAS 기법의 또 다른 형태는 WO-97/31691에 개시되어 있는 데, 여기서는 특별한 형태의 2-유체 노즐을 이용하여 '표적 용액/현탁액'과 에너지화 기체(energising gas)를, 초임계 역용매를 함유하는 입자 형성 용기에 도입한다. 에너지화 기체는 역용매 유체와 동일할 수 있다. 노즐 내에서 제약부는 에너지화 기체/역용매 흐름에 음파 파동을 형성하고 표적 용액/현탁액 통로 출구에서 다시 모아져서(즉, 에너지화 기류의 방향과 반대 방향으로 모아져서), 입자 형성 용기로 들어가기 전에 노즐 내에서 유체를 혼합시킨다. 이는 에너지화 기체가 역용매(통상적으로 초임계 이산화탄소)와 동일한 경우, 이의 유속은 노즐 출구에서 음속을 얻기에 충분히 높다는 것을 시사한다. 그러나, 저자는 이의 실험 실시예 중에서 그러한 고속을 얻은 것으로 보이지 않는다.

기본적 GAS 과정에 다른 변형이 가해져서 압축 유체 역용매와의 접촉점에서 표적 용액/현탁액의 분무화에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, US-5,770,559는 초음파 처리된 분무 노즐을 사용하여 표적 용액을 초임계 또는 근임계 역용매 유체를 함유하는 가압 용기에 도입하는 GAS 침전 공정을 개시하고 있다. - 또한, Randolph 등의 문헌[Biotechnol. Prog., 1993, 9, 429-435] 참조.

일반적으로, 종래 방법의 장점 중 하나 이상과 광범위한 응용성(예를 들어, 광범위한 표적 물질, 비히클 및/또는 역용매) 및/또는 생성물 특성에 대한 고도의 제어성을 조합한 대체 입자 형성 기법을 제공하는 것이 바람직하다. 특히, 약학 물질이 협소한 크기 분포를 갖는 작은(미크론 이하 크기의) 입자를 산출할 수 있는 것이 일반적으로 바람직하다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 개요

본 발명의 제1 측면에 따르면, 별도의 제1 및 제2 유체 유입 수단을 통해 각각 (a) 유체 비히클 내의 표적 물질의 용액 또는 현탁액('표적 용액/현탁액') 및 (b) 물질에 대한 압축 유체 역용매를 입자 형성 용기로 도입하는 단계와, 역용매 유체로 표적 용액/현탁액으로부터 비히클을 추출하여 표적 물질의 입자를 형성하는 단계를 포함하는 미립자 형태의 표적 물질을 제조하는 방법이 제공되며, 여기서 역용매 유체는 입자 형성 용기에 들어갈 때 음속, 근음속(near-sonic velocity) 또는 초음속을 가지며, 역용매 및 표적 용액/현탁액은 상이한 위치에서 입자 형성 용기로 들어가서 제2 유체 유입 수단의 (역용매 흐름 방향으로) 하류에서 만난다.

'음속' 및 '초음속'은 각각 역용매가 용기에 들어갈 때의 속도가 그 지점에 서 유체의 음속과 같거나 또는 더 크다는 것을 의미한다. '근음속(near-sonic velocity)'은 용기에 유입시 역용매의 속도가 그 지점에서 유체에서의 음속보다 약간 작지만 유사한 것을 의미한다. 예를 들어 '마하(Mach) 수'(음속에 대한 실제 속도의 비)이 0.8 이상, 바람직하게는 0.9 또는 0.95 이상이다. 일반적으로, 본 발명의 방법에 있어서 입자 형성 용기에 유입시 역용매 유체에 대한 마하수는 0.8 1.5, 바람직하게는 0.9 1.3일 수 있다.

역용매의 근음속, 음속 또는 초음속은 적절한 조작 조건, 특히 입자 형성 용기에 들어갈 때의 유체의 온도 및 압력, 용기 내의 온도 및 압력(통상의 방식, 예를 들어 오븐 및 배압 조절기를 사용하여 제어가능함)과 역용매가 용기로 도입

되는 입구의 기하학적 형상(특히 크기)을 선택하여 얻을 수 있다.

유체를 용기로 도입하는 데 사용되는 유입 수단(예, 노즐)을 나가는 유체에 대한 것은 용기로 들어가는 유체에 대한 규격을 참조한다. 따라서, 이를 위해서 유입 수단은 유체 흐름 방향에서 용기의 상류로서 간주되지만, 이의 일부(특히 출구)는 물리적으로 용기 내에 위치할 수 있다.

역용매 유체가 입자 형성 용기로 들어갈 때 압력을 강하시켜야 한다. 이것은 통상적으로 (고 유속의 역용매를 이용하고 노즐과 같은 제약부를 통해 밀어 넣어서) 역용매에 비교적 높은 '배압(back pressure)'을 부여하고 용기를 상당히 낮은 압력에서 유지함으로써 얻을 수 있다.

그러나, 압력 감소는 역용매의 바람직하지 않은 주울-톰슨 냉각을 유발할 수 있다. 따라서, 입자 형성 용기의 역용매 상류 온도는 입자 형성 용기로 팽창된 후 에도 유체가 적절한 온도(통상적으로 임계 온도 T_c 이상)가 되도록 충분히 높아야 한다. 따라서, 본 발명의 방법은 입자 형성 용기의 상류에 있는 역용매 유체를, 이 유체가 용기로 들어갈 때 주울-톰슨 냉각에 대해 보상할 수 있는 온도로 사전 가열하는 것을 포함하는 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명의 제1 측면은 (a) 유체 비히클 중 표적 물질의 용액 또는 현탁액('표적 용액/현탁액') 및 (b) 그 물질에 대한 압축 유체 역용매를 입자 형성 용기에 도입하는 단계와, 표적 용액/현탁액으로부터 비히클을 역용매 유체로 추출하여 표적 물질의 입자를 형성하는 단계를 포함하는 미립자 형태로 표적 물질을 제조하는 방법으로 볼 수 있다. 이 때, (i) 입자 형성 용기 중 압력은 P_1 이며 역용매의 임계압 P_c 보다 큰 것이 바람직하며, (ii) 역용매는 P_1 보다 높은 P_2 의 배압을 갖도록 제한된 입구로 도입되며, (iii) 입자 형성 용기의 온도는 T_1 이며, 이 온도는 역용매의 임계 온도 T_c 보다 큰 것이 바람직하며, (iv) 역용매는 T_1 보다 높은 T_2 의 온도에서 용기로 도입되며, (v) T_1 및 T_2 는 역용매가 용기로 들어갈 때 역용매의 주울-톰슨 냉각이 역용매의 온도를 입자 형성 지점에서 필요한 온도보다 낮은 온도로 낮추지 않도록 하는 온도이고(바람직하게는 역용매 온도가 용기 내에서 T_c 이하로 떨어지지 않도록 하는 온도이며), (vi) P_1 , P_2 , T_1 및 T_2 는 역용매가 입자 형성 용기로 들어갈 때 음속, 근음속 또는 초음속을 갖도록 한다.

또, 역용매 및 표적 용액/현탁액은 입자 형성 용기 중에 별도로 도입되어 역 용매가 용기로 들어가는 지점의 하류(바람직하게는 바로 하류)에서 서로 접촉되어야 한다.

역용매가 입자 형성 용기로 유입될 때의 역용매 팽창은 등엔탈피이다. 따라서, 용기 상류의 역용매에 대한 적절한 온도는, 예를 들어 도 1에서 이산화탄소에 대해 예시된 바와 같이 유체에 대한 엔탈피 챠트로부터 유도할 수 있다. (CO_2 의 경우, 임계 온도 T_c 는 31℃(304 K)이고, 임계압 P_c 는 74 bar이다.) 도 1은, CO_2 의 경우 입자 형성 용기로 도입시 압력이 300 bar에서 80 bar로 감소될 때 상류 온도가 360K(87℃) 이상이어야 CO_2 가 용기에 유입될 때 308 K(35℃) 이상의 적절한 온도를 얻을 수 있는 이유를 보여준다.

따라서, 이산화탄소 역용매는 80℃(353 K) 이상, 더욱 바람직하게는 80 170℃(443K)의 상류 온도로 도입되는 것이 좋다.

근음속, 음속 또는 초음속을 얻는 데 필요한 압력 및 온도는 역용매 유체의 특성에 따라 달라진다. 이산화탄소 역용매의 경우에, 예를 들어 음속 또는 초음속을 얻기 위해서 작동 조건은 하기 수학식 1을 만족해야 한다:

수학식 1

$$\frac{p_o}{p_i} \leq \left[\frac{2}{k+1}\right]^{\frac{k}{k-1}}$$

상기 식에서, p_i 는 입자 형성 용기로의 유입 상류의 CO_2 압력이고, p_o 는 용기로 유입된 직후의 CO_2 압력이며, k는 정압(C_p)과 정용(C_v)에서의 CO_2 의 비열의 비율 이다.

따라서, 예컨대 CO_2 는 300 bar의 유입 압력 pi에서 360 K(87℃)의 온도로 도입될 수 있으며, 용기는 310 K(37℃) 및 80 bar(즉 출구 압력 p_o 는 80 bar임)일 수 있다. 310 K 및 80 bar에서, CO_2 에 대한 k는 8.78이다[International thermodynamic tables of the fluid state - 3. Carbon dioxide, Angus et al., Pergamon Press, 1976]. 360 K 및 300 bar에서, k는 2.29이다[International thermodynamic tables of the fluid state - 3. Carbon dioxide, Angus et al., Pergamon Press, 1976]. CO_2 가 노즐로부터 방출될 때, k에 대한 기하 평균을 4.48로 한 다음, 이들 값을 상기 수학식에 대입하면 $\frac{p_o}{p_i}$ 는 0.267이고, $\left[\frac{2}{k+1}\right]^{\frac{k}{k-1}}$ 는 0.274로서, p_i 및 p_o 간의 적절한 압력차가 유지되는 한 CO_2

흐름이 용기 내로의 CO_2 유속과 무관한 초음파라는 것을 확인하였다. 적절한 CO_2 흐름은 예컨대 170 200 g/분이다. CO_2 가 입자 형성 용기로 들어갈 때의 적절한 압력 강하는 170 250 bar이다.

역용매 속도를 계산하는 별법은(또 이산화탄소에 대해서, 용기의 온도가 40°C라는 것 외에는 전술한 바와 동일한 조작 조건을 이용하고 출구 직경이 0.2 mm인 노즐을 통해 CO_2 를 도입한 경우),

(i) 310 K 및 80 bar[International thermodynamic tables of the fluid state - 3. Carbon dioxide, Angus et al., Pergamon Press, 1976]에서의 CO_2 밀도 가 0.33088 g/cm^3 이므로,

(ii) 따라서, 200 g/분에서의 CO_2 의 부피 유량 (Q)은 200/0.33088 = 604.45 cm^3 /분이다.

(iii) 노즐의 표면적 (A)는 3.14 x 10^{-4} cm^2 이므로,

(iv) 따라서 CO_2 의 속도는 = Q ÷(A x 60 x 100) = 320.7 m/s이다.

(v) 310 K 및 80 bar[International thermodynamic tables of the fluid state - 3. Carbon dioxide, Angus et al., Pergamon Press, 1976]에서 CO_2 의 음속은 196.8 m/s이다.

(vi) 따라서, CO_2 속도는 이러한 조건 하에서 초음속인 것으로 확인된다.

이론에 구애받고자 하는 것은 아니지만, 본 발명의 방법에서 '수직충격파(Mach disk)'는 제2 유체 유입 수단의 하류에서 역용매 흐름 중에 형성된다. 이 영역에서, 유체 속도가 갑자기 음속 이하의 속도로 변하여, 존재하는 유체 중에 충격파를 형성한다(실제로, 연속하여 작은 부피의 초음파 붐(boom)이 생김). 이들 충격파는 역용매와 표적 용액/현탁액의 혼합 및 분산을 보조하는 것으로 생각된다. 충격파는 예컨대 WO-97/31691에 개시된 시스템에서와 같이 초음파일 것 같지 않다. 또한, 충격파는 예를 들어 에너지화 기체원으로 다시 음파가 반사되는 WO-97/31691에 개시된 노즐에서와 같이 역류 방식으로 보다는 역용매 흐름 방향으로 전파된다.

제1 및 제2 유입 수단의 배열은 표적 용액/현탁액의 입자 형성 용기로의 도입 지점의 (역용매 흐름 방향으로) 상류에서 수직충격파(Mach disk)가 형성되도록 하는 것이 바람직하다. 이는 제2 유입 수단의 직교 축을 따라, 즉 역용매 흐름 방향으로 발생한다.

본 발명의 방법에 있어서 적절한 역용매 유속, 배압 및/또는 작동 온도의 사용만으로, 특히 역용매 도입 수단, 전기적 변환기 등의 내부에서 표면에 영향을 미치는 추진체로부터 유래한 것과 같은 기계, 전기 및/또는 자기 입력의 도움 없이 근음속, 음속 또는 초음속이 이상적으로 달성된다. 이상적으로 단일 유체 스트림으로서 수렴 노즐을 통해 역용매를 도입하는 것은 적절한 유속을 얻는 데 도움이 될 수 있다. 또한, 표적 용액/현탁액과 역용매 유체 간의 접촉에 대한 소정의 제어를 얻기 위해 '에너지화' 유체 스트림, 예컨대 WO-97/31691의 방법에 필요한 것들이 필요하지 않다.

근음속, 음속 또는 초음속 역용매를 사용하면 GAS계 입자 형성 과정에서 입자 크기를 더 작게 하고 입자 분포를 더 협소하게 할 수 있다. 특히, 마이크로 또는 심지어 나노 크기의 작은 입자, 예컨대 부피 평균 직경이 5 ㎛ 미만, 바람직하게는 2 ㎛ 미만, 더욱 바람직하게는 1 ㎛ 미만인 입자를 형성할 수 있다. 이러한 미립자 생성물은 바람직하게는 협소한 크기 분포를 갖고, 예컨대 표준 편차가 2.5 이하, 더욱 바람직하게는 2.0 이하, 가장 바람직하게는 1.9 또는 1.8 이하인 것이 바람직하다.

근음속, 음속 또는 초음속 역용매를 사용하면 비히클 추출을 더욱 효과적으 로 유도할 수 있을 것으로 보인다. 따라서, 잔여 용매 농도가 낮고, 응집이 적으며, 일반적으로 취급성이 개선된 입자를 산출할 수 있다.

역용매 유체는 압축 상태여야 한다. 즉, 증기압 이상, 바람직하게는 대기압 이상, 더욱 바람직하게는 70 200 bar 또는 80 150 bar여야 한다. 더욱 바람직하게는 '압축'은 해당 유체 또는 유체 혼합물에 대한 임계압 P_c 보다 높음을 의미한다. 실제로, 역용매 유체의 압력은 (1.01 9.0)P_c , 바람직하게는 (1.01 7.0)P_c 범위일 것 같다.

따라서, 역용매는 초임계 또는 근임계 유체인 것이 바람직하지만, 대안적으로 예컨대 액체 CO_2 와 같은 압축 액체일 수 있다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, '초임계 유체'는 동시에 임계압(P_c) 및 임계 온도(T_c), 또는 그 위의 압력 및 온도에 있는 유체를 의미한다. 실제로, 유체의 압력은 (1.01 9.0)P_c , 바람직하게는 (1.01 7.0)P_c 범위일 것 같으며, 이의 온도 범위는 (1.01-4.0)T_c (켈빈으로 측정됨)이다. 그러나, 일부 유체(예, 헬륨 및 네온)는 임계압 및 임계온도가 특히 낮아서, 임계값보다 훨씬 (예, 최대 200배) 높은 상태에서 조작 조건하에 사용되어야 할 수 있다.

'근임계 유체'는 (a) T_c 보다 높지만 P_c 보다 약간 낮거나, (b) P_c 보다 높지만 T_c 보다 약간 낮거나, 또는 (c) T_c 및 P_c 보다 약간 낮은 유체를 의미하는 데 사용된다. 용어 '근임계 유체'는 고압 액체와 농축 증기(dense vapor)를 포함하는데, 고 압 액체는 임계압 또는 그 이상의 압력과 임계온도보다 낮은 (바람직하게는 근접한) 온도 상태의 유체이고, 농축 증기는 임계온도 또는 그 이상의 온도와 임계압보다 낮은 (바람직하게는 근접한) 압력 상태의 유체이다.

예를 들어, 고압 액체는 P_c 의 약 1.01 9배의 압력 및 T_c 의 0.5 0.99배의 온도를 갖는다. 농축 증기는 P_c 의 약 0.5 0.99배의 압력 및 T_c 의 약 1.01 4배의 온도를 갖는다.

용어 '초임계 유체' 및 '근임계 유체' 각각은, 혼합물이 각각 초임계 또는 근임계 상태에 있는 한 유체 종류의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 방법에서, 조작 온도(즉, 입자 형성 용기 내의 온도)는 유체의 접촉 지점에서 형성된 역용매와 표적 용액/현탁액의 혼합물의 임계온도 T_c 와 유사한 것이 바람직하다. 예를 들어, 온도(켈빈)는 T_c 의 0.9 1.1배, 바람직하게는 T_c 의 0.95 1.05배, 더욱 바람직하게는 T_c 의 0.97 1.03배 또는 0.98 1.02배이거나, 또는 T_c 의 1 1.05배 또는 1 1.03배 또는 1 1.02배일 것이다. 그 이유는 T_c 에서 유체 중의 음속이 이론적으로 0이고, 따라서 T_c 에 근접할 수록 더 낮은 역용매 유속을 이용하여 근음속, 음속 및 초음속을 쉽게 얻을 수 있기 때문이다.

입자 형성 용기로의 유입 지점에서 그리고 바람직하게는 용기 내부와 입자 형성 과정 전반에 걸쳐 역용매는 압축(바람직하게는 초임계 또는 근임계, 더욱 바람직하게는 초임계) 유체여야 한다. 따라서, 이산화탄소 역용매의 경우, 입자 형성 용기 중의 온도는 이상적으로 31℃ 이상이고, 예를 들어 31 100℃, 바람직하게는 31 70℃이며, 압력은 74 bar 이상, 예컨대 75 350 bar이다.

이산화탄소는 매우 적절한 역용매이지만, 질소, 산화질소, 헥사플루오르화황, 크세논, 에틸렌, 클로로트리플루오로메탄, 에탄, 트리플루오로메탄 및 헬륨이나 네온 같은 0족 기체를 포함한다.

역용매는 표적 용액/현탁액으로부터 비히클을 추출할 수 있도록 접촉 지점에서 유체 비히클과 혼화성 또는 실질적인 혼화성이어야 한다. '혼화성'이란 2종의 유체가 전부 혼화성인 것을 의미하며, '실질적으로 혼화성'이란 유체가 동일하거나 유사한 효과를 달성하기 위해, 즉, 유체가 서로 용해되어 표적 물질을 침전시키기 위해 사용된 조작 조건 하에서 충분히 잘 혼합될 수 있는 상황을 포함한다. 그러나, 역용매는 입자 형성 지점에서 표적 물질을 추출하거나 용해해서는 안된다. 다시 말하면, 모든 실시 목적을 위해서 (특히 선택된 조작 조건 하에서 존재하는 임의의 유체 변형제를 고려하여) 표적 물질이 역용매 내에서 불용성 또는 실질적으로 불용성이 되도록 역용매를 선택해야 한다. 표적 물질은 바람직하게는 역용매 유체 중 10^{-3} 몰% 이하, 더욱 바람직하게는 10^{-5} 몰% 이하로 용해된다.

역용매 유체는 경우에 따라서 1 이상의 변형제, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤을 포함할 수 있다. 변형제(또는 공용매)는, 초임계 유체 또는 근임계 유체와 같은 유체에 첨가되면 임계점 또는 그 부근의 유체의 본질적 특성, 특히 다른 물질을 용해시키는 능력을 변화시키는 화학물질로서 언급될 수 있다. 변형제는 사용되는 경우, 역용매 유체의 40몰% 이하, 더욱 바람직하게는 20 몰% 이하, 가장 바람직하게는 1 10 몰%를 구성하는 것이 좋다.

비히클은 용액 또는 현탁액 중에서 표적 물질을 보유할 수 있는 유체이다. 비히클은 1 이상의 성분 유체로 구성될 수 있다. 예를 들어, 2 이상의 용매 혼합물일 수 있다. 접촉점에서 비히클은 선택된 역용매 유체 중에서 가용성(또는 실질적으로 가용성)이어야 한다. 용액 또는 현탁액 중에 표적 물질과 별도의 다른 물질을 포함할 수 있다.

표적 용액/현탁액은 특히 역용매와 접촉시 또는 그 직전에 현장에서 혼합되는 2 이상의 유체를 포함할 수 있다. 이러한 시스템은 WO-96/00610 및 WO-01/03821에 개시되어 있다. 2 이상의 유체는 입자 형성 지점에서 일정 방식으로 조합된(예를 들어 매트릭스로서 동시 침전되거나, 또는 하나가 다른 것 주변의 피막으로서 침전되거나, 또는 물질 간의 동일계 반응의 생성물로서 침전된) 2 이상의 표적 물질을 포함할 수 있다. 표적 물질(들)은 표적 용액(들)/현탁액(들)에서뿐 아니라 역용매 유체 중에 포함될 수 있다.

표적 물질은 미립자 형태로 생성되어야 하는 임의의 물질일 수 있다. 예를 들어, 약제, 담체와 같은 약학적 부형제, 염료, 화장료, 식료품, 코팅, 농약, 세라믹, 폭약 또는 사진 산업에 사용되는 제품 등이 있다. 표적 물질은 무기 또는 유기 물질, 단량체 또는 중합체일 수 있다. 표적 물질은 바람직하게는 유체 비히클 중에서 가용성 또는 실질적으로 가용성이며, 표적 용액이 제조된 조건(즉, 입자 형성 지점 상류) 하에서 용해도가 10^{-4} 몰% 이상인 것이 바람직하다.

본 발명의 바람직한 구체예에서, 표적 물질은 약제 또는 약학적 부형제로서 또는 그 중에서 사용하기 위한 것이다.

표적 물질은 단일 성분 또는 다성분 형태일 수 있다(예를 들어, 2개의 물질의 친밀한 혼합물, 또는 한 물질이 다른 물질의 매트릭스 내에 있는 경우, 또는 하나의 물질이 또 다른 기질 상에 코팅되어 있는 경우, 또는 다른 유사한 혼합물을 포함할 수 있다). 본 발명의 방법을 사용하여 표적 물질로부터 형성된 미립자 생성물은 다성분 형태일 수 있다. 예

를 들어, 동시 투여를 위한 2종의 약제, 또는 중합체 담체 매트릭스와 함께 약제를 포함한다. 이러한 생성물은 단일 성분 출발 물질만을 함유하는 용액/현택액으로부터 (상기 개시된 바와 같이) 제조할 수 있으나, 단 용액/현탁액은 옳바른 방식으로 역용매 유체와 접촉되어야 한다. 미립자 생성물은 적절한 비히클에 의해 각각 보유되는 2 이상의 반응성 물질 간의 동일계 반응(즉, 역용매와 접촉 직전 또는 접촉시)으로부터 형성된 물질을 포함할 수 있다.

본 발명의 방법에서, 역용매 및 표적 용액/현탁액은 입자 형성 용기(바람직하게는 형성된 입자가 수거되는 용기) 내로 별도로 도입되어 용기로의 도입 지점 후에(바람직하게는 직후에) 서로 접촉한다. 이러한 방식으로, 유체의 온도, 압력 및 유속과 같은 조건을 고도로 제어할 수 있는 지점에서 입자를 형성할 수 있다.

역용매 유체가 비히클을 추출할 때 동시에 역용매 유체의 기계(운동) 에너지가 표적 용액/현탁액을 분산시키는 작용을 할 수 있는 방식으로 유체가 도입되는 것이 이상적이다. 이것은 또한 미립자 생성물의 물리화학적 특성, 특히 입자의 크기 및 크기 분포와 고체 상태 성질을 고도로 제어할 수 있다. 본 명세서 중에 '분산'은 일반적으로 한 유체로부터 다른 유체로의 운동 에너지 전달을 의미하며, 운 동 에너지가 전달된 유체의 액적, 또는 다른 유사한 유체 성분의 형성을 의미한다. 따라서, 유체를 도입하는 데 사용되는 유체 유입 수단은 유체가 만나는 지점에서 역용매 흐름의 기계 에너지(통상적으로 전단 작용)가 유체의 직접 혼합 및 분산을 용이하게 하는 것이어야 한다.

이러한 방식으로 2종의 유체를 별도로 도입하면, 예를 들어 사용된 조작 조건 하에 역용매 내로의 비히클의 고효율 추출로 인하여 역용매가 유입되는 지점에서 장치가 폐색되는 것을 막는 데 도움을 줄 수 있다.

따라서, 본 발명은 표적 용액/현탁액과 역용매 유체가 입자 형성 용기 내로 유입되는 각 (바람직하게는 별도의) 유체 입구의 외부에서 서로 접촉하는, SEDS ™ 공정의 변형으로 볼 수 있다. 기본 SEDS ™ 공정에서와 같이 유체 접촉의 메카니즘에 대한 고도의 제어성이 유지되며, 이러한 제어성은 예를 들어 역용매 유체를 음속, 근음속 또는 초음속으로 도입하여 적어도 부분적으로 달성할 수 있다. 이러한 제어가 달성 또는 개선되는 또 다른 방법은 입자 형성 용기 내에서, 특히 각 표적 용액/현탁액과 역용매 입구의 바로 하류에 유체 접촉 영역에서 제어 교반하는 것을 포함한다. 예를 들어, 표적 용액/현탁액이 역용매 유체와의 접촉점에서 또는 바로 직전에서 초음파 처리 표면으로 분산될 수 있다. 대안적으로, 교반은 터빈, 프로펠라, 패들, 추진체 등을 이용하여 교반함으로써 실시될 수 있다.

본 발명은 필요에 따라서 입자 형성 용기 내에 추가의 교반 수단의 부재하에 실시될 수 있다.

표적 용액/현탁액은 임의의 적절한 유체 유입 수단, 예컨대 용액/현탁액의 제어형 분무를 실시하거나 또는 이에 도움이 되는 것을 통해 용기 내로 도입할 수 있다.

2종의 유체는 역용매 도입 지점의 바로 하류에서 만나는 것이 바람직하다. 본 명세서 중 '바로'는 역용매로부터 용액/현탁액으로 기계적 에너지를 전달하여 분산시키기 위해서 (역용매가 입자 형성 용기에 들어가는 때와 표적 용액/현탁액과의 접촉점 사이에서의) 충분히 작은 시간 간격을 의미한다. 그렇지만, 역용매 유입 지점에서 입자 형성으로 인한 장치 폐색의 위험을 제거하거나 또는 실질적으로 제거하거나 또는 최소한 줄이기 위해서 역용매 유입과 유체 접촉 간의 시간 간격을 짧게 하는 것이 바람직하다. 유체 접촉 시기는 유체, 표적 물질 및 목적하는 최종 생성물의 특성과, 유체를 도입하는 데 사용되는 장치 및 입자 형성 용기의 크기 및 기하 형상과 유체 유속에 따라 달라진다. 접촉은 역용매가 입자 형성 용기로 들어간 후 역용매의 0.5 10초, 더욱 바람직하게는 1 7초, 가장 바람직하게는 1.2 6초, 예컨대 1.4 5.5초에 일어날 수 있다.

표적 용액/현탁액은 역용매 흐름으로 직접 도입되는 것이 바람직하다. 표적 용액/현탁액이 용기로 들어가는 지점에서 역용매 흐름과 만나는 것이 바람직하다.

바람직하게는 제1 유체 유입 수단의 출구는 제2 유체 유입 수단의 출구보다 수직 아래에 위치하며, 역용매 유체는 수직 하향 방향으로 입자 형성 용기로 흐른다.

표적 용액/현탁액과 역용매가 만나는 지점에서, 흐름 축 사이의 각도는 0 ° (즉, 2개의 유체는 평행 방향으로 흐름) 내지 180 ° (즉, 반대 방향으로 흐름)일 수 있다. 그러나, 대략 수직 방향으로 흐르는 지점, 즉 흐름 축 간의 각도가 70 110 ° , 더욱 바람직하게는 80 100 ° , 예컨대 90 ° 인 지점에서 만나는 것이 바람직하다.

적절한 유체 유입 수단은 본 발명의 제1 측면에 의해 요구되는 유체 접촉 형태를 얻는 데 사용될 수 있으며, 제2 측면과 관련하여 하기에 개시되어 있다.

이러한 유체 유입 시스템을 사용하면, 표적 용액/현탁액에 대한 비히클이 디메틸 포름아미드(DMF), 디메틸 설폭시드(DMSO), 디메틸 아세트아미드(DMA), 디에틸 아세트아미드(DEA) 또는 N-메틸 피롤리디논(NMP)와 같은 비교적 고비점 유체(예컨대, 비점이 약 150℃ 이상, 또는 심지어 180℃ 이상)인 경우, 또는 표적 물질이 온도 민감성인 경우에 SEDS ™ 및 기타 GAS계 입자 형성 기법을 실시할 수 있다. 역용매 및 표적 용액/현탁액은 별도로 용기로 유입되기

때문에, 유입 역용매를 위해 비교적 고온을 사용해야 함에도 불구하고 표적 용액/현탁액은 소정의 낮은 온도에서 유지할 수 있다. 또한, 음속, 근음속 또는 초음속 역용매의 사용은 비교적 낮은 조작 온도(즉, 용기 온도)에서 표적 용액/현탁액을 분산시키는 데 충분할 수 있다. 이것은 또한 온도 민감성 표적 물질과 비히클의 처리에 도움이 된다.

본 발명을 실시할 때, 입자 형성 용기의 온도 및 압력은 표적 용액/현탁액이 역용매 유체와 만나는 지점 또는 실질적으로 그 지점에서 입자를 형성할 수 있도록 이상적으로 제어된다. 일반적으로 용기 내의 조건은 역용매 유체와, 역용매 유체가 비히클을 추출할 때 형성되는 용액이 모두 용기 내에서 압축(바람직하게는 초임계 또는 근임계, 더욱 바람직하게는 초임계) 형태로 있을 수 있도록 하는 것이어야 한다. 초음계, 근임계 또는 압축 용액은 이의 구성 유체 중 하나 이상(일반적으로 혼합물의 주요 구성성분인 역용매 유체)이 입자 형성 시점에서 압축 상태에 있어야 한다는 것을 의미한다. 이 때 비히클과 역용매 유체의 단일상 혼합물이어야 하며, 그렇지 않으면 2 이상의 유체 상 사이에 미립자 생성물이 분포되어야 하며, 이중 일부는 재용해가능하다. 이것이 역용매 유체가 비히클과 혼화성 또는 실질적으로 혼화성이어야 하는 이유이다.

용어 '초임계 용액', '근임계 용액' 및 '압축 용액'은 각각 추출 및 용해된 유체 비히클과 함께 초임계 유체, 근임계 유체 또는 압축 유체를 의미한다. 용액 자체는 경우에 따라서 초임계, 근임계 또는 압축 상태에 있어야 하며, 적어도 입자 형성 용기 내에서 단일상으로 존재해야 한다.

적절한 조작 조건의 선택은 관련된 유체의 특성(특히 P_c 및 T_c 값과 이의 용해도 및 혼화 특성)과, 미립자 최종 산물의 소정 특성, 예를 들어 수율, 입자 크기 및 크기 분포, 순도, 형태, 또는 결정질, 다형태 또는 이성체 형태에 의해 영향을 받을 것이다. 변수로는 역용매 유체 및 표적 용액/현탁액의 유속, 비히클 중 표적 물질의 농도, 입자 형성 용기 내부의 온도 및 압력, 용기 상부의 역용매 온도와 용기로의 유체 입구의 기하 형태, 특히 역용매 입구의 크기 등이 있다. 본 발명의 방법은 형성된 입자의 물리화학적 특성에 영향을 미칠 수 있는 변수 중 하나 이상을 제어하는 단계를 포함하는 것이 바람직하다.

표적 용액/현탁액의 유속에 대한 역용매 유체의 유속과 압력 및 온도는, 역 용매가 비히클을 추출하여 입자 형성을 유발할 수 있도록 비히클을 수용하기에 충분해야 한다. 역용매 유속은 일반적으로 표적 용액/현탁액의 유속보다 크며 - 통상적으로, 역용매 유속에 대한 표적 용액/현탁액 유속의 비(2종의 유체가 서로 접촉하는 지점 또는 그 바로 앞에서 측정)는 0.001 또는 이상, 바람직하게는 0.01 0.2, 더욱 바람직하게는 약 0.03 0.1이다.

일반적으로, 역용매 유속은 유체가 접촉할 때 역용매가 비히클에 대해 과량이 되고, 비히클이 형성된 입자를 재용해 및/또는 응집시킬 위험을 최소화하도록 선택된다. 비히클의 추출 지점에서, 형성된 압축 유체 혼합물의 1 80 몰%, 바람직하게는 50 몰% 이하 또는 30 몰% 이하, 더욱 바람직하게는 1 20 몰%, 가장 바람직하게는 1 5 몰%를 구성할 수 있다.

역용매 및 표적 용액/현탁액은 원할하고 연속적이며, 바람직하게는 펄스 없는 또는 실질적으로 펄스 없는 흐름으로 입자 형성 용기로 도입되는 것이 이상적이다. 통상적인 장치가 이러한 유체 흐름을 위해서 사용될 수 있다.

본 발명의 방법은 입자 형성 후에 입자의 수거 단계를 추가로 포함하는 것이 바람직하며, 입자 형성 용기 자체내에서 수거하는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 제2 측면에 따라서, 미립자 형태의 표적 물질을 제조하는 데 사용되고, 특히 본 발명의 제1 측면에 따른 방법에 사용할 수 있는 장치가 제공된다. 이 장치는,

(i) 입자 형성 용기;

(ii) 유체 비히클 중의 표적 물질의 용액 또는 현탁액('표적 용액/현탁액') 을 용기에 도입하는 제1 유체 유입 수단; 및

(iii) 압축 유체 역용매를 입자 형성 용기로 도입하기 위한, 제1 유체 유입 수단과는 별도의 제2 유체 유입 수단을 포함하며,

상기 제1 및 제2 유체 유입 수단은, 사용시 제1 수단을 통해 도입된 표적 용액/현탁액과 제2 수단을 통해 도입된 역용매가 상이한 위치에서 입자 형성 용기로 들어가서 제2 유체 유입 수단의 바로 하류(역용매 흐름 방향)에서 만나도록 배열된다.

제1 유체 유입 수단은 통상적으로 내경이 0.1 0.2 mm, 더욱 바람직하게는 0.1 0.15 mm인 유체 유입관, 예를 들어 스테인레스 스틸관을 포함하는 것이 적당하며, 점감형 출구부를 갖을 수 있다.

제2 유체 유입 수단은 입자 형성 용기내로의 유체 유입 지점에서 제약부를 구비하는 것이 좋다. 예를 들어, 제2 유체 유입 수단은 노즐을 포함할 수 있다. 또한, 스테인레스 스틸로 제조하는 것이 적절할 수 있다. 예컨대 내경이 1 2 mm, 더욱 바람직하게는 1.3 1.9 mm, 예컨대 1.6 mm인 하나 이상의 통로를 갖는 것이 바람직하다. 또한, 점감형 출구부(즉, '수렴'형 노즐)를 가질 수 있으며, (노즐의 세로축에 대한) 점감 각도는 통상적으로 10 60°, 바람직하게는 10 50°, 더욱 바람직하게는 20 40°, 가장 바람직하게는 30°이다.

노즐의 출구 단부(선단)에서의 개구부는 바람직하게는 직경이 0.005 5 mm, 더욱 바람직하게는 0.05 2 mm, 가장 바람직하게는 0.1 0.5 mm, 예컨대 약 0.1, 0.2, 0.3 또는 0.35 mm이다.

유체 입구 치수는 당연히 공정을 실시하고자 하는 규모에 따라 달라진다. 공업용 규모 제조의 경우, 예컨대 상기 노즐 치수는 최대 10배 클 수 있다.

상기 종류의 노즐은 하나 이상의 유체 통로를 포함할 수 있다. 특히 추가의 유체를 시스템에 도입하고자 하는 경우, 예를 들어 WO-95/01221, WO-96/00610 및 WO-98/36825에 개시된 노즐에서와 같이 2 이상의 동축 통로를 포함할 수 있다. 통로 중 하나 이상을 이용하여 2 이상의 유체를 동시에 도입할 수 있으며, 이러한 통로에 대한 입구가 따라서 변형될 수 있다.

(입자 형성 용기로의) 제1 유체 유입 수단의 출구는 사용시 역용매 흐름 방향으로 제2 유체 유입 수단의 바로 하류에 있는 것이 바람직하다. 2개의 출구에 대한 적절한 간격은 제2 유체 유입 수단의 출구 직경의 0 50, 바람직하게는 10 40, 예컨대 약 20배와 같이 짧다. 적절한 거리는 0 10 mm 또는 0.1 10 mm, 바람직하게는 2 8 mm, 예컨대 약 4 mm이다. 또한, 이들 거리는 유입 수단이 사용된 공정 규모에 따라 달라질 수 있다.

제1 유체 유입 수단의 출구는 바람직하게는 단면적이 제2 유체 유입 수단의 출구보다 작고, 더욱 바람직하게는 약 80% 미만이며, 가장 바람직하게는 70% 또는 65% 미만이다. 바람직하게는, 이 출구는 사용시 제2 유체 유입 수단으로부터 나가는 역용매 유체의 흐름 내에 있도록 배치된다. 제1 유체 유입 수단의 출구 중심은 제2 유체 유입 수단의 출구 중심에 해당하는 배열, 즉 2개의 출구의 중심이 모두 제2 유체 유입 수단의 중심 세로 축에 배치되는 것이 가장 바람직하다.

제1 및 제2 유체 유입 수단은 표적 용액/현탁액과 역용매가 만나는 지점에서 흐름 축 사이의 각도가 70 110°, 더욱 바람직하게는 80 100°, 가장 바람직하게는 약 90°가 되도록 배열되는 것이 바람직하다.

제1 및 제2 유체 유입 수단은 편의상 단일 유체 유입 조립체의 일부로서 제공될 수 있으며, 이 조립체는 입자 형성 용기, 그리고 역용매 유체 및 표적 용액/현탁액의 공급원과 유체 연통 관계로 배치될 수 있다.

따라서, 제3 측면에 따르면 본 발명은 본 발명의 제2 측면에 따른 장치의 일부로서 및/또는 제1 측면에 따른 방법에 사용하기 위한 유체 유입 조립체를 제공한다.

본 발명의 제2 측면에 따른 장치에서, 입자 형성 용기는 표적 용액/현탁액과 역용매 유체 사이의 접촉 지점 하류에서 필터와 같은 입자 수거 수단을 포함하여, 이 수단에 의해 입자가 형성되는 용기 중에서 표적 물질의 입자를 수거할 수 있는 것이 바람직하다.

장치는 표적 용액 또는 현탁액의 공급원 및/또는 압축 (바람직하게는 초임계 또는 근임계) 유체의 공급원을 추가로 포함할 수 있다. 압축 유체 공급원 자체는 압축 (바람직하게는 초임계 또는 근임계) 상태를 유발할 수 있도록 유체의 온도 및/또는 압력을 변화시키는 수단을 포함할 수 있다. 장치는 입자 형성 용기 내에서 압력을 제어하는 수단, 예컨대 용기 하류의 배압 조절기, 및/또는 용기 내의 온도를 제어하는 수단(예, 오븐)을 포함하는 것이 편리하다. 본 발명의 방법과 관련하여 상기에 설명한 바와 같이, 용기는 가압 용기인 것이 편리하고 입자 형성 과정 중에 압축 (바람직하게는 초임계 또는 근임계) 조건을 유지하는 데 필요한 압력을 지탱할 수 있어야 한다.

본 발명의 양태들은 WO-95/01221, WO-96/00610, WO-98/36825, WO-99/44733, WO-99/59710, WO-01/03821, WO-01/15664 및 WO-02/38127에 개시된 발명의 변형된 형태이기 때문에, 이들 문헌에 개시된 기술적 특징, 예컨대 적절한 시약 및 조작 조건의 선택에 관한 기술적 특징은 본 발명에도 적용될 수 있다. 따라서, 8개의 종래 문헌은 본 출원 명세서와 함께 읽어야 한다.

본 명세서에서 용어 '실질적으로'를 조건에 적용한 경우, 이는 정확한 조건(예, 정확한 동시성)뿐 아니라 정확한 조건에 근접한 조건(실시를 위해서, 이러한 조건이 평가 및 달성될 수 있는 정확도를 고려함) 및/또는 본 명세서에서 동일하거나 또는 매우 유사한 효과를 얻기 위해서 정확한 조건과 충분히 유사한 조건을 포함한다.

용해도 및 혼화도는, 특별히 다른 언급이 없는 경우, 사용된 조작 조건, 즉 선택된 온도 및 압력 조건 하에 유체 중에

존재하는 임의의 변형제를 고려한 관련 유체 특성을 참조한다.

도면의 간단한 설명

이하 본 발명에서는 하기 비제한적인 실시예 및 첨부된 도면을 참조하여 예시할 것이다.

도 1은 온도 및 압력에 따른 CO_2의 엔탈피 변화를 나타내는 플롯으로서, 등엔탈피 팽창 과정에서 CO_2 온도 변화를 예시한다.

도 2는 본 발명에 따른 방법을 실시하는 데 사용하기 적절한 개략적 장치를 예시한다.

도 3 내지 도 5는 각각 도 2에 도시된 장치와 사용가능한 유체 유입 조립체의 일부를 나타내는 개략적 수직 단면도 및 하면도이다.

도 6 내지 도 9는 각각 실시예 A1, A2, A5 및 A6 (후술)의 생성물의 SEM(주사 전사 현미경) 사진이다.

도 10 내지 도 12는 각각 실시예 B1 내지 B3의 생성물에 대한 입자 크기 분포를 도시한다.

도 13 및 도 14는 각각 실시예 D1 및 D2의 생성물의 SEM 사진이다.

도 15 및 도 16은 각각 실시예 D1 및 D2의 생성물에 대한 입자 크기 분포를 도시한다.

도 17 및 도 18은 각각 실시예 E2 및 E3의 생성물에 대한 SEM 사진이다.

상세한 설명

도 2는 본 발명에 따른 방법을 실시하는 데 적절한 장치를 도시한다. (1)은 입자 형성 용기이고, 그 내부에서는 가열 재킷(2) 및 배압 조절기(3)에 의해 온도 및 압력이 조절된다. 용기(1)는 필터, 필터 배스킷 또는 필터 백과 같은 입자 수거 장치(도시되지 않음)를 포함한다. 유체 유입 조립체(4)는 공급원(5)으로부터 압축 (통상적으로 초임계 또는 근임계) 유체 역용매를, 공급원(예, 6 및 7)으로부터 하나 이상의 표적 용액/현탁액을 도입할 수 있게 한다. (8)은 펌프이고 (9)는 냉각기이다. 재순환 시스템(11)으로 용매를 회수할 수 있다.

유체 유입 조립체(4)는, 예컨대 도 3 내지 도 5에 제시된 형태를 취할 수 있다. 도 3은 도 2 장치의 입자 형성 용기(1)와 함께 사용시 조립체를 개략적으로 도시한다. 노즐(21)은 역용매 유체의 도입을 위한 것이다. 노즐은 단 1개의 원형 단면의 통로와 원형 출구(22)를 구비한다. 또는, 다성분 노즐을 사용할 수 있으며, 역용매는 통로 중 하나 이상을 통해 도입되고 남은 통로는 폐쇄되거나 또는 다른 시약을 도입하기 위해 사용된다. (예를 들어, WO-95/01221 또는 WO-96/00610에 개시된 형태의 다통로 노즐을 사용할 수 있다). 이러한 노즐은 2 이상의 동심(동축) 통로를 구비하고, 이의 출구는 통상적으로 짧은 거리로 이격되어 있어서 각 통로를 통해 도입된 유체 사이에서 작은 정도의 내부 혼합이 일어난 다음 노즐로부터 배출된다. 역용매는 예를 들어 노즐의 내부 통로를 통해 도입되어, 내부 통로를 나갈 때 작은 '혼합' 구역을 횡단한 다음 주요 노즐 출구를 통해 입자 형성 용기로 통과한다.

유입관(23)은 표적 용액/현탁액의 도입을 위한 것으로서, 출구(24)(도 5 참조)에서의 용액/현탁액의 흐름 방향이 노즐(21)을 나가는 역용매의 방향과 수직이 되도록 형상화되고 배치된다. 또한, 이 관은 단면이 원형이다.

도 4는 관(23)이 지탱 및 잠금 수단(25)에 의해 칼라(collar)(26) 상에 장착되는 방법을 도시하며, 상기 칼라는 노즐(21)의 저부 주변에 설치된다. 이 배열은, 예컨대 노즐(21)과 관(23)의 출구 사이의 거리(d)를 조정할 수 있게 한다. 관(23)의 출구는 노즐(21)의 중심 세로축에 배치되는 것을 확인할 수 있다.

노즐(21)과 관(23)은 스테인레스 스틸로 제조되는 것이 바람직하다.

도 3 내지 도 5의 조립체는, 특히 조작 조건이 역용매에 의해 용매 비히클을 표적 용액/현탁액으로부터 매우 빠르고 효율적으로 제거할 수 있게 하는 경우, WO-95/01221에 개시된 유형의 다성분 SEDS ™ 노즐보다 (노즐 및 관 출구에서) 폐색이 덜 일어날 수 있다.

실시예

도 3 내지 도 5에 도시된 바와 같은 유체 유입 조립체를 도입한 도 2에 도시된 장치를 사용하여 본 발명에 따른 입자 형성 방법을 실시하였다. 노즐(21)은 내부 직경이 1.6 mm이고 출구 직경이 0.2 mm인 유체 유입관으로 구성되었다. 유입관(23)의 단부에서의 내경(internal bore)은 0.125 mm였다. 노즐과 관 출구 간의 수직 간격 'd'는 0 8 mm로 다양하였으며, 'O'은 용액 관(23)이 노즐(21)의 저부 말단과 접촉하는 상황을 나타낸다.

초임계 이산화탄소를 역용매로 사용하였다. 200 g/분의 유속으로 (가열기에 통과시키기 전에 액체 CO_2 를) 펌핑하였다. 노즐(21)로의 유입 온도는 356 K(83℃)였다.

입자 형성 용기(1)(용량 2 ℓ) 내의 압력은 80 bar 및 309 313K(36 40℃)로 유지하였다. CO_2 배압은 250 300 bar였다. 이들 조건은 노즐 출구(22)에서 음속 또는 초음속 CO_2 를 형성하였다.

실시예 A

각종 표적 화합물을 적절한 용매 중에 용해시키고 관(23)을 통해 장치에 도 입하였다. 역용매 노즐의 출구와 용액 유입관의 출구 사이의 거리 'd'는 4 mm로 일정하게 유지하였다. 입자 형성은 CO_2 역용매의 작용으로 일어나며, 생성물은 용기(1)에 수거되었다. 주사 전자 현미경(SEM)으로 생성물을 평가하였고, 대부분의 경우에 입자 크기는 Aerosizer ™ 및/또는 Sympatec ™ 시스템을 사용하여 분석하였다.

이들 실험 결과는 하기 표 1에 제시되어 있다.

[표 1]

실험 번호	표적 용액	표적 용액 농도 (% w/v)	표적 용액 유속 (㎖/분)	생성물 크기 (Aerosizer ™)(㎛)	생성물 크기 (Sympatec ™) (㎛)
A1	메탄올 중 화합물 I	3	4	2.84	-
A2	메탄올 중 화합물 II	1.75	4	-	5.75
A3	DMF 중 화합물 III	3	0.5	1.39	7.99
A4	DMF 중 화합물 IV	0.85	4	-	-
A5	DMSO 중 화합물 V	3	1	-	4.6
A6	THF 중 화합물 VI	5	1	0.97	2.5

실험 A1, A2, A5 및 A6의 생성물의 SEM 사진은 각각 도 6 내지 9에 도시되어 있다.

실시예 B

이들 실험에서, 역용매 노즐(21)의 출구와 용액 유입관(23)의 출구 사이의 거리 'd'는 0 8 mm로 다양하였다. 실제로, '0' 거리는 유입관 벽의 두께를 나타낸다. 즉, 노즐 벽에 끼지 않고 가능한 0에 근접한 거리이다. 표적 용액은 메탄올 중 3% w/v 화합물 I이었으며, 입자 형성 용기(1)로의 유속은 4 ㎖/분이었다.

결과는 하기 표 2에 제시되어 있다.

[표 2]

실험 번호	거리 'd' (mm)	생성물 크기(Aerosizer ™) (㎛)
B1	0	3.21
B2	4	2.84

B3	8	3.63

실시예 B1, B2 및 B3의 생성물의 입자 크기 분포(Aerosizer ™)는 각각 도 10 내지 도 12에 도시되어 있다.

실시예 C

이들 실험에서는 생성물 입자 크기에 대한 표적 용액 유속의 영향을 조사하였다. 또한, 각종 표적 화합물을 시험하였으며, 조작 조건은 실시예 A에 대한 것과 같았다.

결과는 하기 표 3에 제시되어 있다.

[표 3]

실시예 번호	표적 용액	표적 용액 농도 (% w/v)	표적 용액 유속 (㎖/분)	생성물 크기 (Aerosizer ™)(㎛)	생성물 크기 (Sympatec ™) (㎛)
C1	아세톤 중 화합물 II	0.75	2	-	7.8
C2	아세톤 중 화합물 II	0.75	4	-	4.75
C3	DMF 중 화합물 IV	0.85	1	-	-
C4	DMF 중 화합물 IV	0.85	4	-	-
C5	DMF 중 화합물 IV	0.85	8	-	-
C6	DMF 중 화합물 III	3	0.5	1.39	7.99
C7	DMF 중 화합물 III	3	1.0	1.86	7.18
C8	DMF 중 화합물 III	3	4	18.18	10.5
C9	DMF(ac) * 중 화합물 V	1.6	1	-	9.1
C10	DMF(ac) * 중 화합물 V	1.6	4	-	42.3
C11	THF 중 화합물 VI	5	1	0.97	2.5
C12	THF 중 화합물 VI	5	4	1.18	3.0
* DMF(ac) = 4% v/v 아세트산으로 산성화된 DMF					

실시예 D

이들 실험에서는 2가지 종류의 유체 유입 조립체를 비교하였다. 실시예 D1에서는, WO-95/01221호에 개시된 유형의 2-유체 동축 노즐을 사용하여 초임계 CO_2와 THF(테트라히드로푸란) 중 화합물 VI 용액을 동시 도입하였다. CO_2가 도입되는 내부 노즐 통로의 내경은 1.6 mm였으며, 표적 용액이 도입되는 외부 통로의 내경은 2.5 mm였다. 노즐 출구 직경은 0.2 mm였다.

실시예 D2에서, 노즐 출구 간격 'd'가 4 mm인 도 3 5에 예시된 종류의 조립체를 사용하여 동일한 시약을 도입하였다. CO_2는 실시예 D1에서 사용된 노즐의 내부 통로를 통해 도입되었으며, 외부 노즐 통로는 사용되지 않았다.

기타 모든 조작 조건은 양 실험에 대해 동일하였다. 입자 형성 용기 내에서 온도는 309K(36℃)였으며, 압력은 80 bar였다. 표적 용액 농도는 5% w/v였고 유속은 1 ㎖/분이었다. CO_2 유속은 200 g/분이었으며, 입구 온도는 356 K(83℃)였다.

결과는 하기 표 4에 제시되어 있다.

[표 4]

실험 번호	생성물 크기(SEM) (㎛)	생성물 크기(Aerosizer ™) (㎛)
D1	1 6 ㎛	2.54
D2	750 nm 4 ㎛	1.5

실시예 D1 및 D2의 생성물에 대한 SEM은 각각 도 13 및 도 14에 도시되어 있 다. Aerosizer ™ 입자 크기 분포는 각각 도 15 및 도 16에 도시되어 있으며, D2는 D1보다 입자 크기가 유의적으로 작고 분포가 양호하다.

또한, 실시예 3 내지 5(실시예 D2)의 유체 유입 조립체는 덜 응집된 생성물을 형성하는 것으로 밝혀졌다.

실시예 E

2개의 또 다른 표적 화합물인 디히드로에로고타민 메실레이트(화합물 VII)와 이프라트로피움 브로마이드(화합물 VIII)는, 309K(36℃)의 용기 온도 및 80 bar의 압력, 200 g/분의 CO_2 유속 및 4 mm의 노즐 간격 'd'를 이용하여 제조하였다. 용기의 상류 CO_2 온도는 356 K(83℃)였다. 입자 크기는 Aerosizer ™ 을 사용하여 평가하였다. 결과는 하기 표 5에 제시되어 있다.

[표 5]

실험 번호	표적 용액	표적 용액 농도 (% w/v)	표적 용액 유속 (㎖/분)	CO_2 유속 (㎖/분)	생성물 크기 (Aerosizer ™) (㎛)
E1	메탄올 중 화합물 VII	4.0	1.0	200	6.78
E2	메탄올:물(9:1 v/v) 중 화합물 VII	2.0	1.0	210	0.87
E3	메탄올:물(95:5 v/v) 중 화합물 VIII	1.0	2.0	210	3.79
E4	메탄올:물(95:5 v/v) 중 화합물 VIII	1.0	4.0	210	5.62

실험 E2 및 E3의 생성물의 SEM 사진은 도 17 및 도 18에 각각 도시되어 있다.

실시예 F

본 발명의 방법을 이용하여 흡입 치료에 의한 전달용으로 적절한 2개의 약물을 제조하였다. 모든 경우에, 생성물은 유체, 예컨대 '계량 용량의 흡입기' 중에서 활성 물질을 분무하는 데 사용된 추진 유체 중에서 분산성이 탁월한 미세하고 자유 유동성인 분말이었다. 약물은 유사한 입자 크기를 갖는 동일한 약물의 미크론 크기의 형태의 성능과 비교하여 추진체(특히 HFA 134a 및 HFA 227ea) 중 응집 성능 향상을 나타내었다.

이들 실험에서, 하기 표 6에 제시된 바와 같이 CO_2 역용매를 상이한 유속으로 펌핑하였다. 도 2 장치의 노즐(21)내로의 도입시 온도는 363 K(90℃)였다. 입자 형성 용기(1)(용량 2000 ㎖) 중 압력은 80 bar 및 309 K(36℃)에서 유지되었다. 노즐과 용액관 출구 사이의 수직 간격 'd'는 4 mm였다.

시약, 용매 및 기타 관련 조작 조건은, 생성물의 입자 크기 및 크기 분포와 함께 표 6에 요약되어 있다.

[표 6]

실험 번호	표적 물질	비히클	표적 용액 농도 (% w/v)	표적 용액 유속 (㎖/분)	CO_2 유속 (㎖/분)	생성물 MMAD D(4,3) (㎛)	분포된 입자 크기
F1	살메테롤 크시나포에이트	메탄올	3	4	158	1.7(A)	1.8(A)
F2	리스페리돈-(9-히드록시)-팔미테이트	THF	5	4	200	3.0(S)	1.52(S)
F3	리스페리돈-(9-히드록시)-팔미테이트	THF	5	1	200	2.5(S)	1.52(S)

표 6에 인용된 입자 크기는, (A)라고 표시된 경우에는 Aerosizer ™ 비행시간기구를 사용하여 얻은 질량 중앙 공기역학 직경을 나타내고, (S)로 표시한 경우에는 독일 짐파텍 게엠베하에서 입수가능한 Helos ™ 시스템을 사용하여 얻은 기하학적 투영 등량 중앙 직경을 나타낸다.

분포된 입자 크기는 $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ 으로서 정의되며, 본 발명에 따라 제조된 생성물에 대한 입자 크기 분포가 얼마나 협소한 지를 나타낸다.

추진체 HFA134a 및 HAF227ea 중에서 실시예 F의 생성물의 응집 양상은 공계류중인 영국 특허 출원 0208742.7호에 개시되어 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
미립자 형태로 표적 물질을 제조하는 방법으로서, 별도의 제1 및 제2 유체 유입 수단을 통해 각각 (a) 유체 비히클 내의 표적 물질의 용액 또는 현탁액('표적 용액/현탁액') 및 (b) 물질에 대한 압축 유체 역용매를 입자 형성 용기로 도입하는 단계와 역용매 유체로 표적 용액/현탁액으로부터 비히클을 추출하여 표적 물질의 입자를 형성하는 단계를 포함하고, 역용매 유체는 입자 형성 용기에 들어갈 때 음속, 근음속(near-sonic) 또는 초음속을 가지며, 역용매 및 표적 용액/현탁액이 상이한 위치에서 입자 형성 용기로 들어가서 제2 유체 유입 수단의 (역용매 흐름의 방향으로) 하류에서 만나는 것인 방법.

청구항 2.
제1항에 있어서, 역용매가 초임계 또는 근임계 유체인 것인 방법.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, (i) 입자 형성 용기 중 압력은 P_1 이고, (ii) 역용매는 P_1 보다 큰 P_2 의 배압을 갖도록 제한된 입구로 도입되며, (iii) 입자 형성 용기의 온도는 T_1 이고, (iv) 역용매는 T_1 보다 큰 T_2 의 온도에서 용기로 도입되며, (v) T_1 및 T_2 는 역용매가 용기로 들어갈 때 역용매의 주울-톰슨 냉각이 역용매의 온도를 입자 형성 지점에서 필요한 온도보다 낮은 온도로 낮추지 않도록 하는 온도이며, (vi) P_1, P_2, T_1 및 T_2 는 역용매 유체가 입자 형성 용기로 들어갈 때 음속, 근음속 또는 초음속을 갖도록 하는 것인 방법.

청구항 4.
제3항에 있어서, (i) P_1 은 역용매의 임계압 P_c 보다 크고, (ii) T_1 은 역용매의 임계온도 T_c 보다 크며, (iii) T_1 및 T_2 는 역용매 온도가 입자 형성 용기 내에서 T_c 이하로 떨어지지 않도록 하는 온도인 것인 방법.

청구항 5.
제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 입자 형성 용기로 들어갈 때, 역용매 유체의 마하수 M(음속에 대한 실제 속도의 비)이 0.8 1.5인 것인 방법.

청구항 6.
제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 역용매 유체가 입자 형성 용기로 들어갈 때 압력 강하가 170 250 bar인 것인 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 역용매의 근음속, 음속 또는 초음속은, 추가의 기계, 전기 및/또는 자기 입력의 도움 없이 수렴 노즐을 통해 단일 스트림으로서 역용매 유체를 입자 형성 용기에 도입하여 얻어지는 것인 방법.

청구항 8.
제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 수직충격파(Mach disk)는 역용매가 입자 형성 용기에 들어갈 때 역용매 유체 중에 형성되며, 이의 충격파는 역 용매 흐름 방향으로 전파되는 것인 방법.

청구항 9.
제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 역용매 유체는 초임계 유체인 것인 방법.

청구항 10.
제9항에 있어서, 역용매 유체는 초임계 이산화탄소인 것인 방법.

청구항 11.
제10항에 있어서, 입자 형성 용기의 상류에서 이산화탄소 온도가 80℃ 이상인 것인 방법.

청구항 12.
제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 용액/현탁액은 역용매 유체와 접촉시에 또는 그 직전에 동일계에서 혼합되는 2 이상의 유체를 포함하는 것인 방법.

청구항 13.
제12항에 있어서, 2 이상의 유체가 입자 형성 지점에서 혼합하고자 하는 2 이상의 표적 물질을 보유하는 것인 방법.

청구항 14.
제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 역용매가 비히클을 추출할 때 동시에 역용매 유체의 기계 (운동) 에너지가 표적 용액/현탁액을 분산시키는 작용을 할 수 있는 방식으로 유체가 도입되는 것인 방법.

청구항 15.
제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 역용매 유체와 표적 용액/현탁액은 입자 형성 용기 내로의 역용매 유입 지점의 바로 하류에서 서로 접촉하는 것인 방법.

청구항 16.
제15항에 있어서, 역용매와 표적 용액/현탁액 간의 접촉은 역용매 유체가 입자 형성 용기로 들어간 후 0.5 10초 내에 일어나는 것인 방법.

청구항 17.
제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 용액/현탁액과 역용매 유체 간의 접촉 메카니즘에 대한 추가의 제어는, 제1 유체 입구 및 제2 유체 입구 바로 하류에서의 유체 접촉 영역에서 입자 형성 용기 내의 제어 교반으로 달성되는 것인 방법.

청구항 18.
제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 용액/현탁액은 역용매 흐름으로 직접 도입하고, 표적 용액/현탁액이 입자 형성 용기로 들어가는 지점에서 역용매 흐름과 만나는 것인 방법.

청구항 19.
제1항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 유입 수단의 출구는 제2 유체 유입 수단의 출구의 수직 아래에 배치되고, 역용매 유체는 수직 하향 방향으로 입자 형성 용기내로 흐르는 것인 방법.

청구항 20.
제1항 내지 제19항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 용액/현탁액과 역용매 유체가 만나는 지점에서 흐름의 축 사이의 각도가 70 110 ° 인 것인 방법.

청구항 21.
제1항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 용액/현탁액에 대한 비히클은 비점이 약 150℃보다 큰 유체인 것인 방법.

청구항 22.
제1항 내지 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 물질이 온도 민감성인 것인 방법.

청구항 23.
제1항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 표적 물질이 약제 또는 약학적 부형제로서 또는 이들 중에서 사용하기 위한 것인 방법.

청구항 24.
제1항 내지 제23항 중 어느 하나의 항에 있어서, 미립자 생성물의 부피 평균 직경이 5 ㎛ 미만인 것인 방법.

청구항 25.
제24항에 있어서, 미립자 생성물의 부피 평균 직경이 1 ㎛ 미만인 것인 방법.

청구항 26.
제1항 내지 제25항 중 어느 하나의 항에 있어서, 미립자 생성물은 표준 편차 가 2.5 이하인 크기 분포를 갖는 것인 방법.

청구항 27.
실질적으로 첨부된 도면을 참조하여 명세서 중에 개시된 바와 같은, 미립자 형태로 표적 물질을 제조하는 방법.

청구항 28.
미립자 형태로 표적 물질을 제조하는 데 사용되는 장치로서,

(i) 입자 형성 용기;

(ii) 유체 비히클 중의 표적 물질의 용액 또는 현탁액('표적 용액/현탁액')을 용기에 도입하기 위한 제1 유체 유입 수단; 및

(iii) 압축 역용매 유체를 입자 형성 용기로 도입하기 위한, 제1 유체 유입 수단과는 별도의 제2 유체 유입 수단을 포함하며,

상기 제1 및 제2 유체 유입 수단은, 사용시 제1 수단을 통해 도입된 표적 용액/현탁액과 제2 수단을 통해 도입된 역용매가 상이한 위치에서 입자 형성 용기로 들어가서 제2 유체 유입 수단의 (역용매 흐름 방향으로) 바로 하류에서 만나도록 배열되는 것인 장치.

청구항 29.
제28항에 있어서, 제2 유체 유입 수단은 입자 형성 용기로의 역용매 유체 유입 지점에서 제약부를 구비하는 것인 장치.

청구항 30.
제29항에 있어서, 제2 유체 유입 수단은 2 이상의 동축 유체 통로를 갖는 노 즐을 포함하는 것인 장치.

청구항 31.
제28항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 유입 수단의 (입자 형성 용기로의) 출구는 사용시 역용매 흐름 방향으로 제2 유체 유입 수단의 출구의 바로 하류에 있는 것인 장치.

청구항 32.
제28항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 유입 수단의 출구는 사용시 역용매 흐름 방향으로 제2 유체 유입 수단의 출구 하류에 있고, 2개의 출구 사이의 거리는 제2 유체 유입 수단의 출구 직경의 10 40배인 것인 장치.

청구항 33.
제28항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 유입 수단의 출구는 사용시 제2 유체 유입 수단을 나가는 역용매 유체의 흐름 내에 있도록 배치되는 것인 장치.

청구항 34.

제28항 내지 제33항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 유입 수단의 출구는 단면적이 제2 유체 유입 수단의 출구보다 작은 것인 장치.

청구항 35.
제28항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 유입 수단의 출구 중심은 제2 유체 유입 수단의 중심 세로축과 나란히 배치되는 것인 장치.

청구항 36.
제28항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 및 제2 유체 유입 수단은 표적 용액/현탁액과 역용매가 만나는 지점에서 흐름 축 사이의 각도가 70 110 ° 가 되도록 배열되는 것인 장치.

청구항 37.
제36항에 있어서, 제1 및 제2 유체 유입 수단은 표적 용액/현탁액과 역용매가 만나는 지점에서 흐름의 각 축이 대략 수직이 되도록 배열되는 것인 장치.

청구항 38.
제28항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 압축 유체의 공급원 및/또는 표적 용액 또는 현탁액의 공급원을 더 포함하는 것인 장치.

청구항 39.
제28항 내지 제38항 중 어느 하나의 항에 있어서, 입자 형성 용기 내의 압력 제어 수단을 포함하는 것인 장치.

청구항 40.
제28항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 있어서, 입자 형성 용기는 입자 수거 수단을 포함하는 것인 장치.

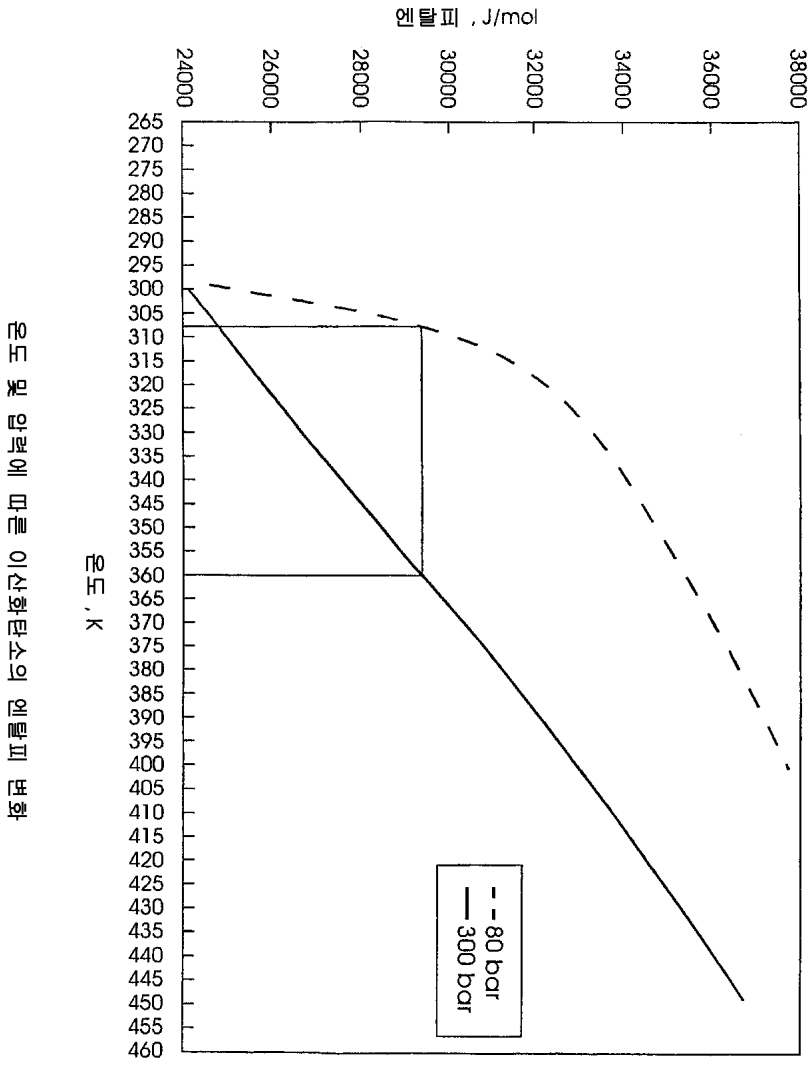
청구항 41.
제28항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 및 제2 유체 유입 수단은 입자 형성 용기, 그리고 역용매 및 표적 용액/현탁액의 공급원과 유체 연통 관계로 배치될 수 있는 단일 유체 유입 조립체의 일부로서 구비되는 것인 장치.

청구항 42.
실질적으로 첨부된 도면을 참조하여 명세서 중에 개시된 바와 같은, 미립자 형태로 표적 물질을 제조하기 위해 사용되는 장치.

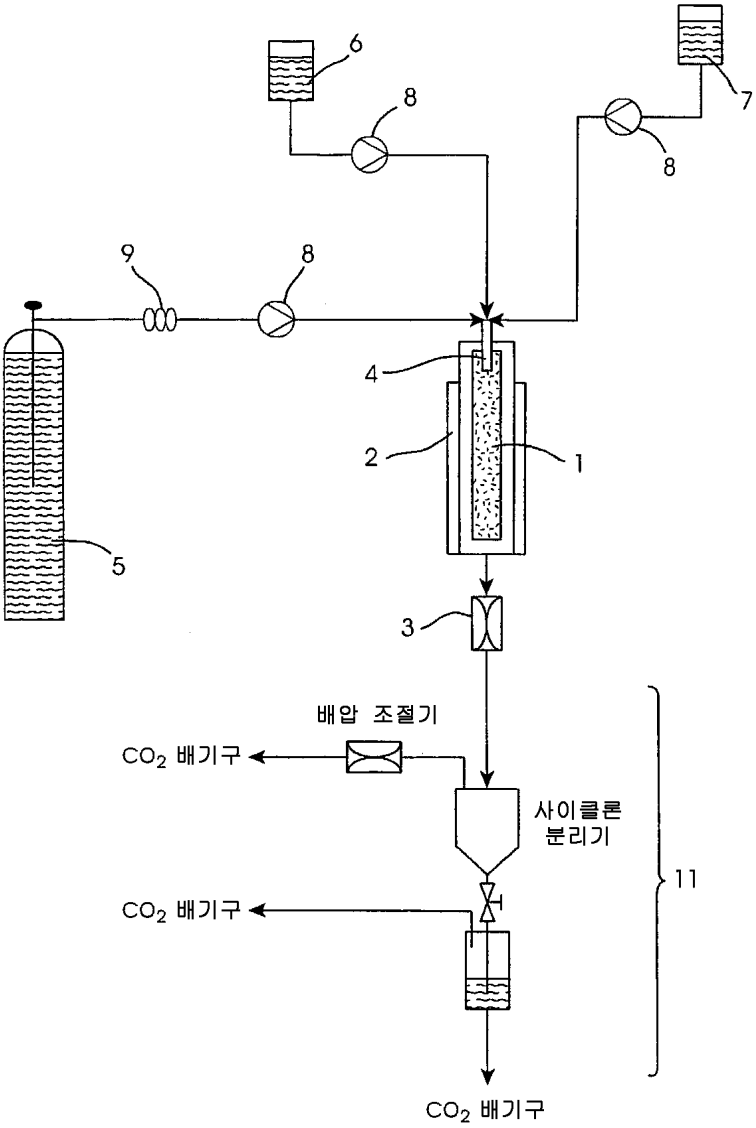
청구항 43.
제41항 또는 제42항에 기재된 장치의 일부로서 및/또는 제1항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 기재된 방법에서 사용하기 위한 유체 유입 조립체.

도면

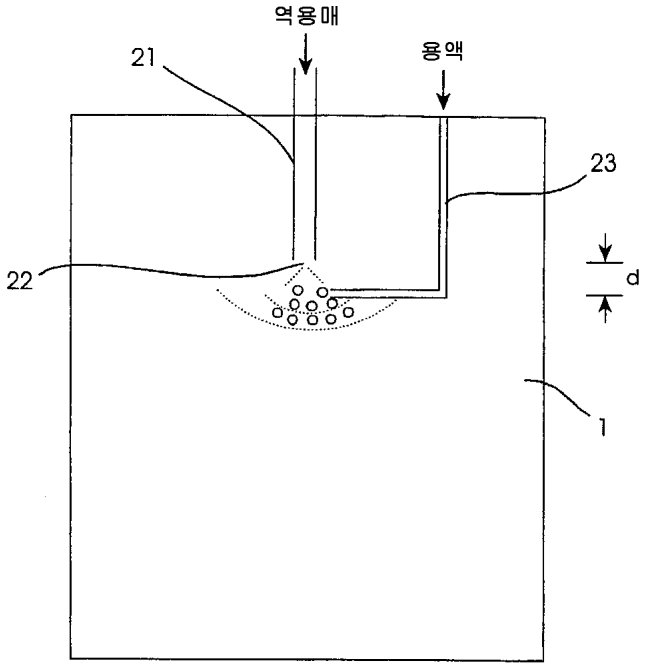
도면1


엔탈피 , J/mol
24000
26000
28000
30000
32000
34000
36000
38000
온도 , K
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
80 bar
300 bar
온도 및 압력에 따른 이산화탄소의 엔탈피 변화

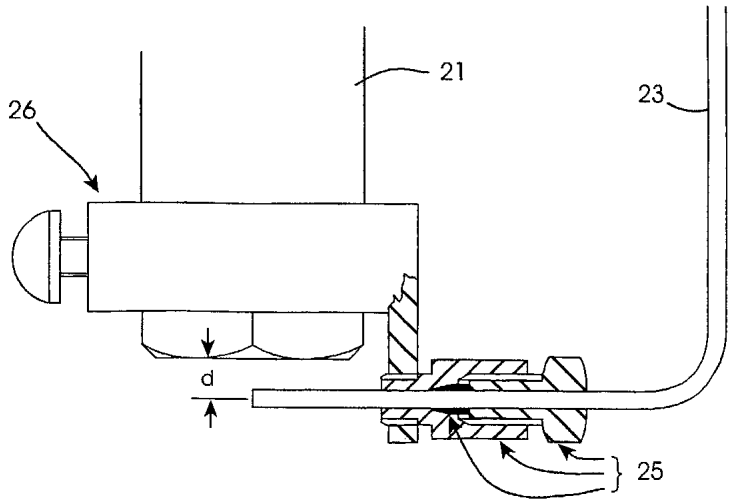
도면2


6
8
7
8
9
8
4
2
1
5
3
배압 조절기
CO_2 배기구
사이클론
분리기
11
CO_2 배기구
CO_2 배기구

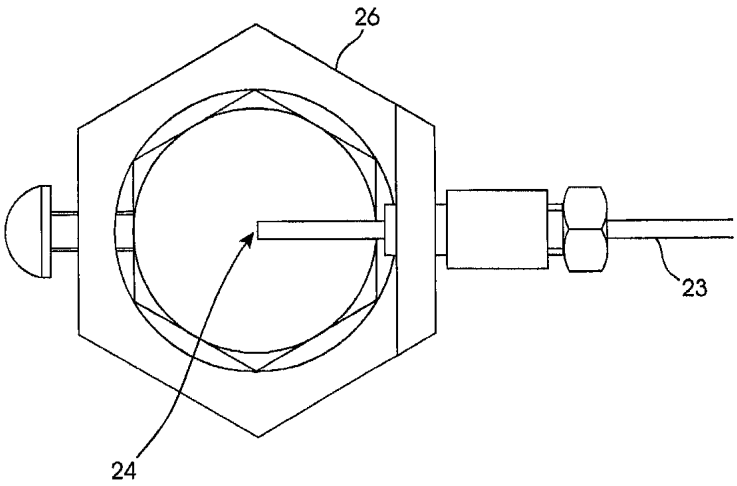
도면3


역용매
용액
21
23
22
d
1

도면4



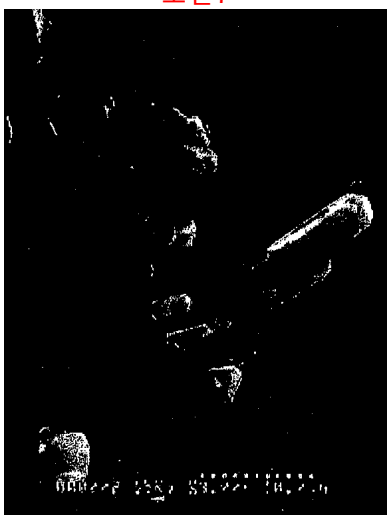
도면5



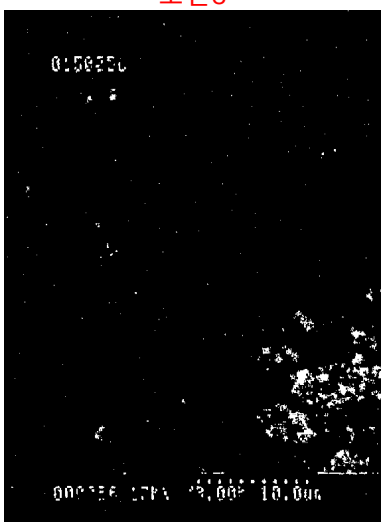
도면6



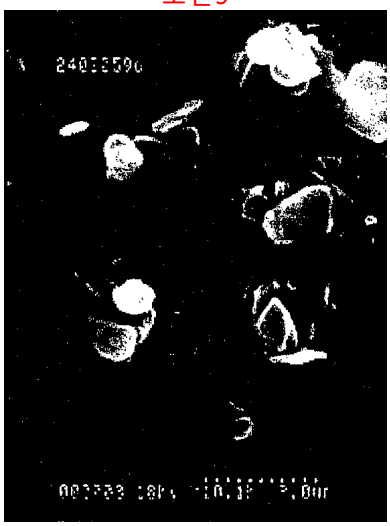
도면7



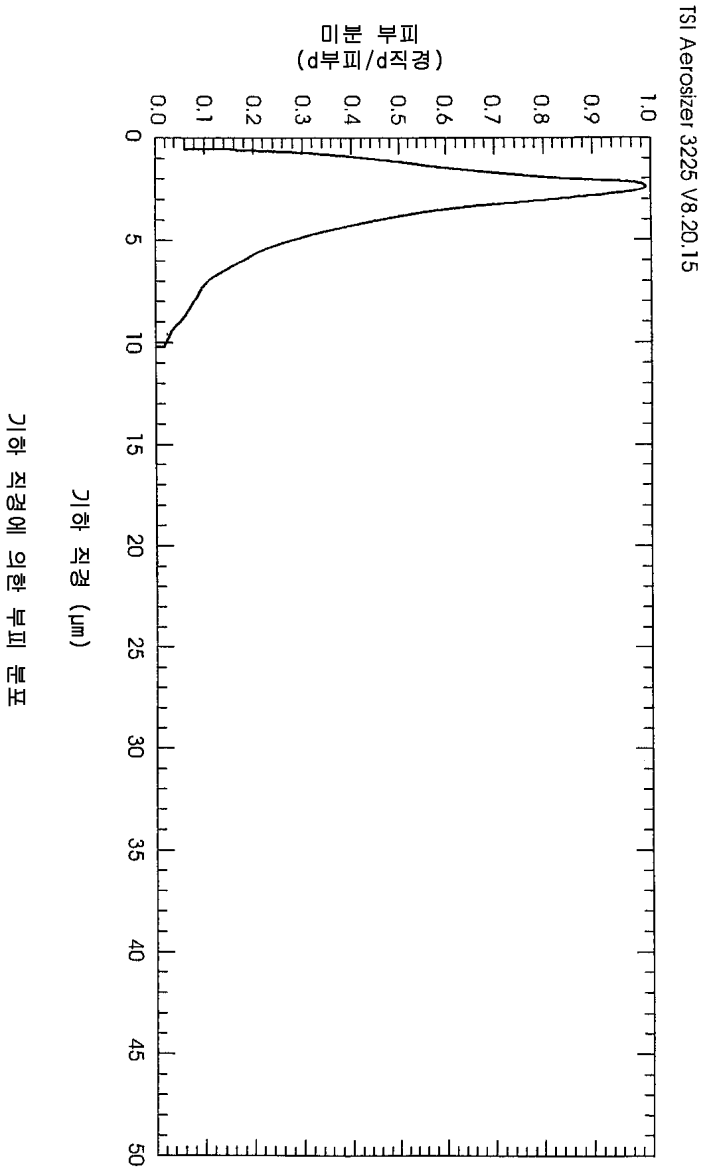
도면8



도면9



도면10



기하 직경에 의한 부피 분포

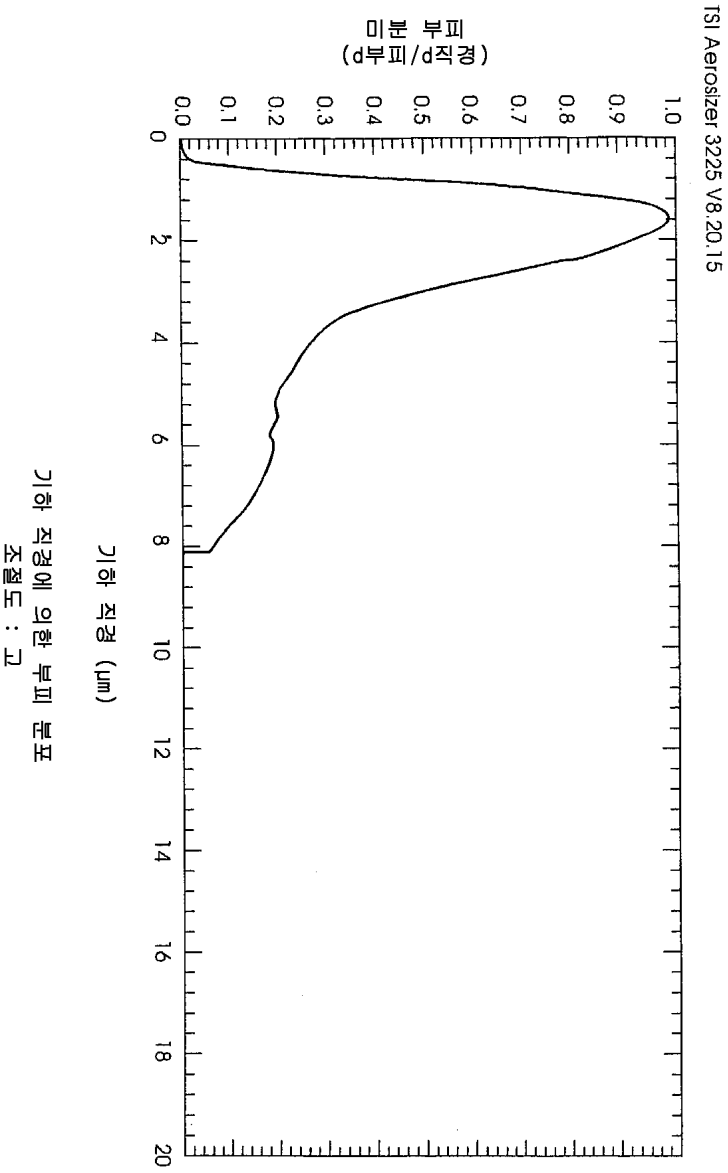
도면10a

통계학		파라미터		곡선하 비율(%)	크기	곡선하 비율(%)	크기
평균 크기	: 2.709	재료	: 추정	5%	0.9139	55%	2.929
표준 편차	: 1.826	밀도	: 1.30	10%	1.224	60%	3.156
D (4,3)	: 3.211	실행 시간 (초)	: 280.5	15%	1.486	65%	3.419
D (3,2)	: 2.236	측정 범위	: 표준	20%	1.705	70%	3.728
모드(선형 스케일)	: 2.31	채널의 합	: 327906	25%	1.894	75%	4.101
비표면적	: 2.06 m^2/g	크기 하한선	: 0.10	30%	2.066	80%	4.560
		크기 상한선	: 200.00	35%	2.228	85%	5.135
스캔 21 및 22는 3.3과 3.4				40%	2.388	90%	5.926
미크론 사이에서 조합된다.				45%	2.553	95%	7.233
				50%	2.731		
		조절도	: 고				

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.0899	10.0	99.910

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
10.0	1.6301	8.60	98.280	1.00	2.0851	0.86	4.2188
8.60	2.8033	7.40	95.477	0.86	1.6019	0.74	2.6169
7.40	3.6885	6.30	91.788	0.74	1.2153	0.63	1.4015
6.30	4.8937	5.40	86.894	0.63	0.7254	0.54	0.6761
5.40	6.5133	4.60	80.381	0.54	0.4008	0.46	0.2753
4.60	6.6332	4.00	73.748	0.46	0.1639	0.40	0.1114
4.00	9.0833	3.40	64.665	0.40	0.0780	0.34	0.0334
3.40	10.348	2.90	54.317	0.34	0.0251	0.29	0.0083
2.90	10.898	2.50	43.419	0.29	0.0065	0.25	0.0018
2.50	9.2925	2.20	34.127	0.25	0.0014	0.22	0.0004
2.20	11.690	1.80	22.437	0.22	0.0004	0.18	0.0000
1.80	4.9377	1.60	17.499	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	4.2475	1.40	13.252	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	3.6690	1.20	9.5828	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	3.2789	1.00	6.3039	0.12	0.0000	0.10	0.0000

도면11


TSI Aerosizer 3225 V8.20.15
미분 부피
(d부피/d직경)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
기하 직경 (μm)
기하 직경에 의한 부피 분포
조절도 : 고

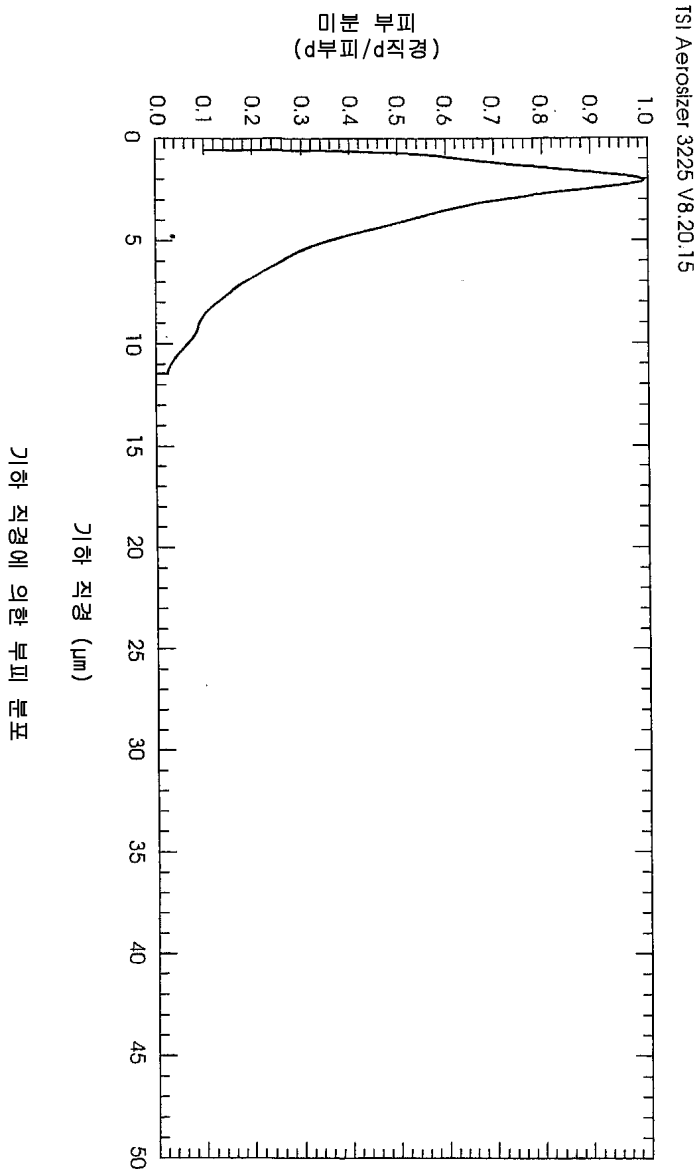
도면11a

통계학		분산 제어		곡선하 비율(%)	크기	곡선하 비율(%)	크기
재료	: 살메테롤	분사제 종류	: AeroDisperser	5%	0.8572	55%	2.461
밀도	: 1.25	전단력	: 0.5, 0.1 psi	10%	1.057	60%	2.672
실행 시간(초)	: 180.2	공급 속도	: 5000, 1000	15%	1.221	65%	2.936
측정 범위	: 표준			20%	1.371	70%	3.289
레이저 전류(mA)	: 48.6	탈응집화	: 정상	25%	1.515	75%	3.755
		핀 진동	: 켜짐	30%	1.658	80%	4.338
채널의 합	: 94710			35%	1.804	85%	5.020
크기 하한선	: 0.10			40%	1.954	90%	5.786
크기 상한선	: 199.60			45%	2.112	95%	6.607
		스캔 37 및 38은 3.1과 3.2		50%	2.278		
		미크론 사이에서 조합된다.					
평균 크기	: 2.351	D (4,3)	: 2.839	모드(선형 스케일) : 1.53			
표준 편차	: 1.863	D (3,2)	: 1.942	비표면적		2.47 m^2/g	

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
				100	0.0000	86.0	100.0
				86.0	0.0000	74.0	100.0
				74.0	0.0000	63.0	100.0
				63.0	0.0000	54.0	100.0
				54.0	0.0000	46.0	100.0
				46.0	0.0000	40.0	100.0
				40.0	0.0000	34.0	100.0
				34.0	0.0000	29.0	100.0
				29.0	0.0000	25.0	100.0
				25.0	0.0000	22.0	100.0
				22.0	0.0000	18.0	100.0
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.0
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.0
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.0
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.0000	10.0	100.0

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
10.0	0.0000	8.60	100.00	1.00	3.3796	0.86	5.0609
8.60	1.4906	7.40	98.509	0.86	2.2618	0.74	2.7992
7.40	5.2598	6.30	93.250	0.74	1.4505	0.63	1.3487
6.30	5.7050	5.40	87.545	0.63	0.7338	0.54	0.6149
5.40	5.5227	4.60	82.022	0.54	0.3699	0.46	0.2450
4.60	4.8171	4.00	77.205	0.46	0.1450	0.40	0.1000
4.00	5.9042	3.40	71.300	0.40	0.0689	0.34	0.0311
3.40	6.9139	2.90	64.387	0.34	0.0228	0.29	0.0083
2.90	8.3969	2.50	55.990	0.29	0.0062	0.25	0.0021
2.50	8.3031	2.20	47.687	0.25	0.0015	0.22	0.0005
2.20	12.823	1.80	34.863	0.22	0.0005	0.18	0.0000
1.80	6.8871	1.60	27.976	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	6.9826	1.40	20.994	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	6.6636	1.20	14.330	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	5.8895	1.00	8.4406	0.12	0.0000	0.10	0.0000

도면12



기하 직경에 의한 부피 분포

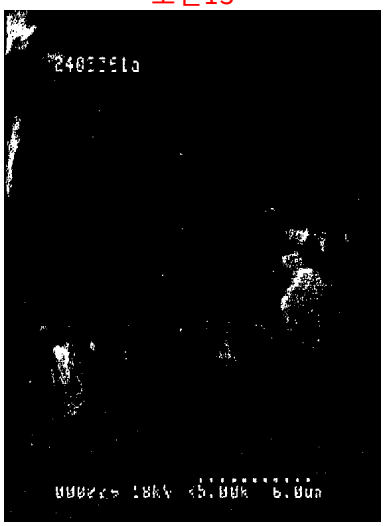
도면12a

통계학		파라미터		곡선하 비율(%)	크기	곡선하 비율(%)	크기
평균 크기	: 2.939	재료	: 추정	5%	0.8774	55%	3.296
표준 편차	: 1.968	밀도	: 1.30	10%	1.180	60%	3.621
D (4,3)	: 3.631	실행 시간 (초)	: 291.8	15%	1.448	65%	3.976
D (3,2)	: 2.309	측정 범위	: 표준	20%	1.683	70%	4.378
모드(선형 스케일)	: 2.07	채널의 합	: 396435	25%	1.894	75%	4.853
비표면적	: 2.00 m^2/g	크기 하한선	: 0.10	30%	2.095	80%	5.434
		크기 상한선	: 200.00	35%	2.297	85%	6.164
스캔 23 및 24는 2.9과 3.0				40%	2.511	90%	7.117
미크론 사이에서 조합된다.				45%	2.742	95%	8.507
				50%	3.000		
		조절도	: 고				

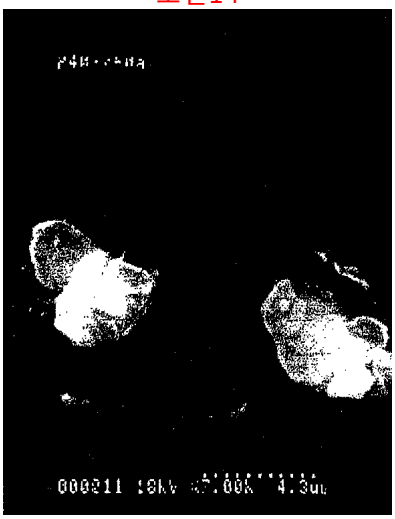
상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	1.6637	10.0	98.336

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
10.0	3.0897	8.60	95.247	1.00	2.2311	0.86	4.7306
8.60	4.0266	7.40	91.220	0.86	1.7386	0.74	2.9921
7.40	5.4088	6.30	85.811	0.74	1.3373	0.63	1.6548
6.30	6.0737	5.40	79.737	0.63	0.8239	0.54	0.8309
5.40	7.2891	4.60	72.448	0.54	0.4784	0.46	0.3525
4.60	7.1310	4.00	65.317	0.46	0.2055	0.40	0.1470
4.00	8.6704	3.40	56.647	0.40	0.1016	0.34	0.0454
3.40	8.4938	2.90	48.153	0.34	0.0335	0.29	0.0119
2.90	8.4054	2.50	39.748	0.29	0.0092	0.25	0.0027
2.50	7.1267	2.20	32.621	0.25	0.0021	0.22	0.0006
2.20	9.9017	1.80	22.719	0.22	0.0005	0.18	0.0000
1.80	4.5590	1.60	18.160	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	4.1154	1.40	14.045	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	3.6886	1.20	10.356	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	3.3945	1.00	6.9617	0.12	0.0000	0.10	0.0000

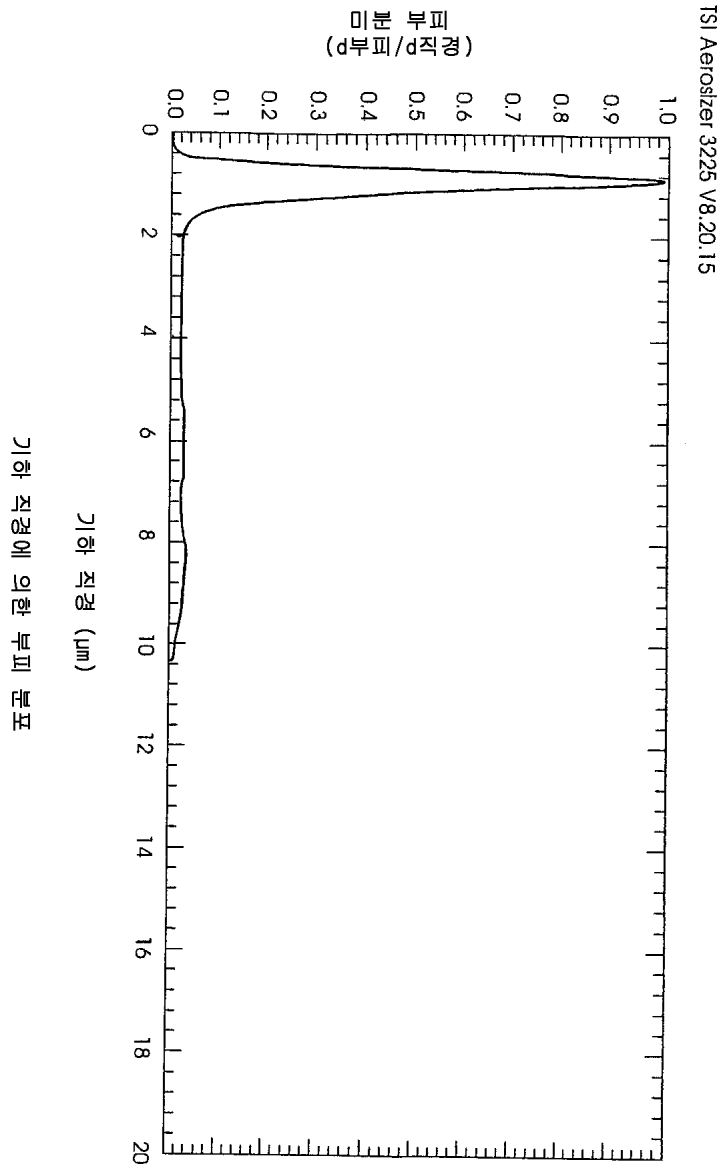
도면13



도면14



도면15


미분 부피
(d부피/d직경)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
기하 직경 (μm)
TSI Aerosizer 3225 V8.20.15
기하 직경에 의한 부피 분포

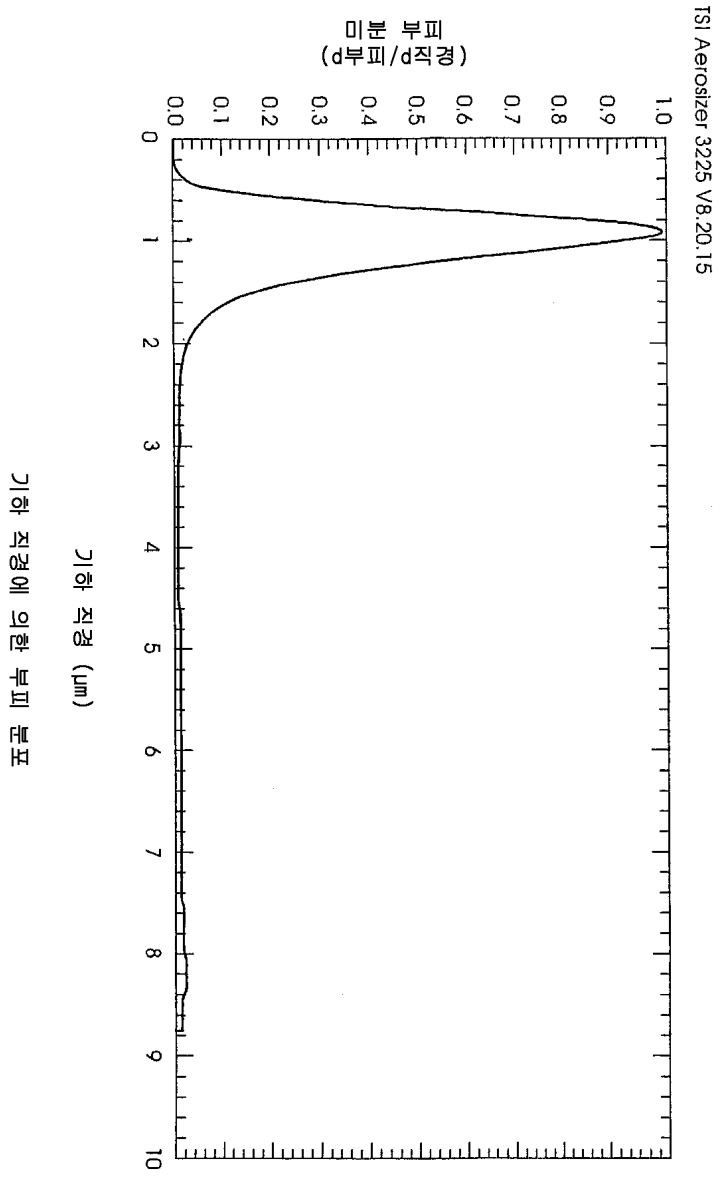
도면15a

통계학		파라미터		곡선하 비율(%)	크기	곡선하 비율(%)	크기
평균 크기	: 1.614	재료	: 추정	5%	0.6527	55%	1.132
표준 편차	: 2.430	밀도	: 1.30	10%	0.7273	60%	1.214
D (4, 3)	: 2.540	실행 시간 (초)	: 296.3	15%	0.7801	65%	1.360
D (3, 2)	: 1.208	측정 범위	: 표준	20%	0.8242	70%	1.874
모드(선형 스케일)	: 0.91	채널의 합	: 435306	25%	0.8641	75%	3.509
비표면적	: 3.82 m^2/g	크기 하한선	: 0.10	30%	0.9024	80%	5.091
		크기 상한선	: 200.00	35%	0.9406	85%	6.316
				40%	0.9803	90%	7.626
스캔 55 및 56는 1.3과 1.3 미크론 사이에서 조합된다.				45%	1.023	95%	8.698
				50%	1.072		
		조절도	: 고				

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.5869	10.0	99.413

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
10.0	4.8511	8.60	94.562	1.00	17.890	0.86	24.465
8.60	5.4658	7.40	89.096	0.86	13.373	0.74	11.092
7.40	4.1636	6.30	84.933	0.74	7.1644	0.63	3.9281
6.30	3.7357	5.40	81.197	0.63	2.6277	0.54	1.3004
5.40	2.8737	4.60	78.323	0.54	0.9271	0.46	0.3733
4.60	1.8486	4.00	76.475	0.46	0.2646	0.40	0.1087
4.00	1.7900	3.40	74.685	0.40	0.0895	0.34	0.0192
3.40	1.4904	2.90	73.194	0.34	0.0166	0.29	0.0025
2.90	1.1886	2.50	72.006	0.29	0.0022	0.25	0.0004
2.50	0.8609	2.20	71.145	0.25	0.0003	0.22	0.0001
2.20	1.4865	1.80	69.658	0.22	0.0001	0.18	0.0000
1.80	1.2945	1.60	68.364	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	2.5388	1.40	65.825	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	6.5491	1.20	59.276	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	16.920	1.00	42.356	0.12	0.0000	0.10	0.0000

도면16



기하 직경에 의한 부피 분포

도면16a

통계학		파라미터		곡선하 비율(%)	크기	곡선하 비율(%)	크기
평균 크기	: 1.142	재료	: 추정	5%	0.6054	55%	1.040
표준 편차	: 1.823	밀도	: 1.30	10%	0.6840	60%	1.081
d (4, 3)	: 1.481	실행 시간 (초)	: 291.4	15%	0.7390	65%	1.128
D (3, 2)	: 1.003	측정 범위	: 표준	20%	0.7841	70%	1.182
모드(선형 스케일)	: 0.92	채널의 합	: 352616	25%	0.8239	75%	1.249
비표면적	: 4.60 m^2/g	크기 하한선	: 0.10	30%	0.8608	80%	1.341
		크기 상한선	: 200.00	35%	0.8961	85%	1.500
				40%	0.9309	90%	2.170
스캔 53 및 54는 1.6과 1.6 미크론 사이에서 조합된다.				45%	0.9659	95%	6.033
				50%	1.002		
		조절도	: 고				

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
				100	0.0000	86.0	100.00
				86.0	0.0000	74.0	100.00
				74.0	0.0000	63.0	100.00
				63.0	0.0000	54.0	100.00
				54.0	0.0000	46.0	100.00
				46.0	0.0000	40.0	100.00
				40.0	0.0000	34.0	100.00
				34.0	0.0000	29.0	100.00
				29.0	0.0000	25.0	100.00
				25.0	0.0000	22.0	100.00
				22.0	0.0000	18.0	100.00
180	0.0000	160	100.00	18.0	0.0000	16.0	100.00
160	0.0000	140	100.00	16.0	0.0000	14.0	100.00
140	0.0000	120	100.00	14.0	0.0000	12.0	100.00
120	0.0000	100	100.00	12.0	0.0000	10.0	100.00

상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)	상한 크기	비율 (%)	하한 크기	곡선하 비율(%)
10.0	0.2188	8.60	99.781	1.00	19.844	0.86	29.888
8.60	2.6516	7.40	97.130	0.86	14.784	0.74	15.104
7.40	1.7212	6.30	95.408	0.74	8.7965	0.63	6.3079
6.30	1.3966	5.40	94.012	0.63	3.8225	0.54	2.4854
5.40	1.1490	4.60	92.863	0.54	1.6281	0.46	0.8573
4.60	0.6032	4.00	92.260	0.46	0.5529	0.40	0.3044
4.00	0.5967	3.40	91.663	0.40	0.2273	0.34	0.0772
3.40	0.5426	2.90	91.120	0.34	0.0613	0.29	0.0158
2.90	0.5080	2.50	90.612	0.29	0.0131	0.25	0.0027
2.50	0.5423	2.20	90.070	0.25	0.0022	0.22	0.0005
2.20	1.5044	1.80	88.566	0.22	0.0005	0.18	0.0000
1.80	1.8714	1.60	86.694	0.18	0.0000	0.16	0.0000
1.60	4.4032	1.40	82.291	0.16	0.0000	0.14	0.0000
1.40	10.802	1.20	71.489	0.14	0.0000	0.12	0.0000
1.20	21.757	1.00	49.732	0.12	0.0000	0.10	0.0000

도면17



도면18

